ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ К. Д. УШИНСЬКОГО»

Медичний факультет

Кафедра біології і охорони здоров'я

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

з дисципліни

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

для здобувачів вищої освіти
спеціальності 222 Медицина

Одеса – 2022

Рекомендовано до друку вченою радою
Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського» (протокол № ___ від ___03.2022 р.)

Рецензенти:

Дегтяренко Тетяна Володимирівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри біології і охорони здоров'я Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського»
Чігірьов Валерій Олександрович, кандидат сільськогосподарських наук, доцент, доцент кафедри генетики, розведення та годівлі с.-г. тварин Одеського державного аграрного університету

Коджебаш В. Ф. Методичні рекомендації до практичних занять з дисципліни «Медична генетика» для здобувачів вищої освіти спеціальності 222 Медицина / укладач: В. Ф. Коджебаш. Одеса : Університет Ушинського, 2022. 63 с.

Методичні рекомендації до практичних занять та доаудиторної підготовки з навчальної дисципліни «Медична генетика» містять стислий зміст теоретичних питань за темами, питання та тести для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь, завдання аудиторної роботи на практичних заняттях, в тому числі ситуаційні задачі та плани обстеження хворих; велике значення приділено тестовим питанням щодо підготовки до державної атестації КРОК 2

Рекомендовано для здобувачів магістерського рівня вищої освіти спеціальності 222 Медицина для проведення практичних занять та доаудиторної підготовки

© Університет Ушинського, 2022
© Коджебаш В. Ф.

ЗМІСТ

Пояснювальна записка ……..…… 2
Практичне заняття № 1 ……. 4
Практичне заняття №2 ……..… 11
Практичне заняття № 3 ……..…... 16
Практичне заняття № 4…….…… 23
Практичне заняття № 5……. 31
Практичне заняття № 6……...….. 41
Практичне заняття № 7……. 54
Список рекомендованої літератури……..…... 63

Пояснювальна записка

Методичні рекомендації до практичних занять та доаудиторної підготовки складені відповідно до робочої програми та силабусу навчальної дисципліни «Медична генетика» обсягом 1 кредит ECTS (є частиною дисципліни «Внутрішня медицина») освітньо-професійної програми Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського» з підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» кваліфікації освітньої «Магістр медицини», кваліфікації професійної «Лікар».

Мета навчальної дисципліни: формування знань та практичних навичок з етіології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та профілактики спадкової патології.

Основними завданнями вивчення дисципліни «Медична генетика» є:

- Пояснювати етіологію хромосомних, моногенних та мультифакторіальних хвороб.
- Розпізнавати загальні прояви спадкової патології, діагностувати природжені морфогенетичні варіанти, правильно використовувати відповідну термінологію при описі клінічної картини та фенотипу хворого.
- Відбирати з контингенту хворих осіб для проведення цитогенетичного, спеціальних біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень.
- Робити попередній висновок щодо генетичного ризику при найбільш розповсюджених моногенних та хромосомних захворюваннях.
- Визначати групи підвищеного ризику по розвитку спадкових хвороб.
- Пропонувати профілактичні заходи, спрямовані на запобігання виникненню спадкових і природжених захворювань.

Очікувані програмні результати навчання:

ПРН 1. Збирати дані про скарги пацієнта, анамнез хвороби, анамнез життя.

ПРН 3. Виділяти провідний клінічний симптом або синдром. Встановлювати найбільш вірогідний або синдромний діагноз захворювання. Призначати лабораторне та/або інструментальне обстеження хворого.

ПРН 18. Визначати негативні фактори навколишнього середовища; аналізувати стан здоров'я певного контингенту; визначати наявність зв'язку між станом навколишнього середовища та станом здоров'я певного контингенту; розробляти профілактичні заходи на підставі даних про зв'язок між станом навколишнього середовища та станом здоров'я певного контингенту. Здійснювати аналіз захворюваності населення, виявляючи групи ризику, території ризику, час ризику, фактори ризику. Проводити оцінку впливу соціально-економічних та біологічних детермінант на здоров'я індивідуума, сім'ї, популяції.

ПРН 24. Дотримуватися вимог етики, біоетики та деонтології у своїй фаховій діяльності.

Очікувані результати навчання дисципліни: після закінчення вивчення дисципліни «Медична генетика» здобувач вищої освіти має ***знати***:

- класифікацію спадкової патології, частоту природженої та спадкової патології у різні періоди онтогенезу, ефекти геномного імпринтингу,

- класифікацію мутацій, мутагенних і тератогенних факторів,
- летальні ефекти мутацій (їхнє значення в перинатальній, ранній дитячій і дитячій смертності, зв'язок з безпліддям, спонтанним абортом),
- морфогенетичні варіанти та їх значення в діагностиці спадкових і природжених станів,
- етіологію, патогенез, класифікацію природжених вад розвитку,
- принципи та етапи проведення клініко-генеалогічного обстеження, характеристику родоводів з різними типами успадкування (аутосомно-домінантного, аутососмно-рецесивного, Х-зчепленого, голандричного, мітохондріального),
- загальні симптоми хромосомних хвороб та особливості клінічних проявів окремих синдромів: Дауна, Патау, Едвардса, «котячого крику», Прадера-Віллі, Ангельмана, Тернера, Клайнфельтера, полісомії Х, полісомії Y,
- медико-генетичне консультування при хромосомних захворюваннях, можливості пренатальної діагностики хромосомних хвороб, показання до цитогенетичної та молекулярно-цитогенетичної діагностики,
- загальні питання етіології та патогенезу моногенних захворювань, загальну характеристику моногенних хвороб з різними типами успадкування; клініку, генетику, діагностику синдрому Марфана, ахондроплазії, муковісцидозу, вродженого гіпотиреозу, фенілкетонурії, адреногенітального синдрому, синдрому фрагільної Х-хромосоми, м'язової дистрофії Дюшена-Бекера,
- загальну характеристику мітохондріальної патології, приклади мітохондріальних хвороб (синдром MERRF та синдром MELAS),
- загальну характеристику і класифікацію ферментопатій,
- базові методи дослідження при підозрі на спадкові хвороби обміну речовин, показання до молекулярно-генетичної та біохімічної діагностики, метод ПЛР,
- поняття про схильність, приклади генів схильності, генетичний поліморфізм популяцій, приклади мультифакторіальних хвороб з моногенно і полігенно обумовленою схильністю,
- принципи відбору нозологічних форм, що підлягають просіюючій доклінічній діагностиці,
- показання до проведення медико-генетичного консультування (МГК), принципи преконцепційної профілактики, основні принципи і мету пренатального скринінгу,
- загальні принципи лікування спадкових хвороб, реабілітації і соціальної адаптації хворих,
- деонтологічні питання МГК, пренатальної діагностики та скринуючих програм.

***уміти*:**

- провести бесіду з пацієнтом для збору генеалогічного анамнезу, побудувати та проаналізувати родовід,
- при фізикальному обстеженні хворого вміти виявити мікроаномалії розвитку притаманні хромосомним хворобам, виявити симптоми найбільш поширених моногенних хвороб,
- проаналізувати каріотипи хворих з найбільш поширеними хромосомними хворобами, визначити тип хромосомної або геномної мутації,
- виявити показання до молекулярно-генетичної, цитогенетичної та біохімічної діагностики спадкових хвороб,
- виявити показання до медико-генетичного консультування.

Практичне заняття №1

«КЛАСИФІКАЦІЯ І ЕТІОЛОГІЯ СПАДКОВИХ ХВОРОБ»

Цілі заняття:
Загальні цілі: Вивчити загальну характеристику і класифікацію мутацій, класифікацію спадкових хвороб. Вміти визначити тип мутацій.

Виховні цілі: вміти пояснити хворому причину виникнення спадкової хвороби

Конкретні цілі:

знати:

- *Знати класифікацію та загальну характеристику спадкових хвороб*
- *Усвідомити значення мутацій як етіологічного фатору спадкових хвороб.*
- *Знати класифікацію мутацій за характером зміни генотипу*
- *Знати значення соматичних і генеративних мутацій.*
- *Знати класифікацію мутагенних факторів*

- вміти:

- *Пояснити етіологію спадкової хвороби*

Доаудиторна самостійна підготовка

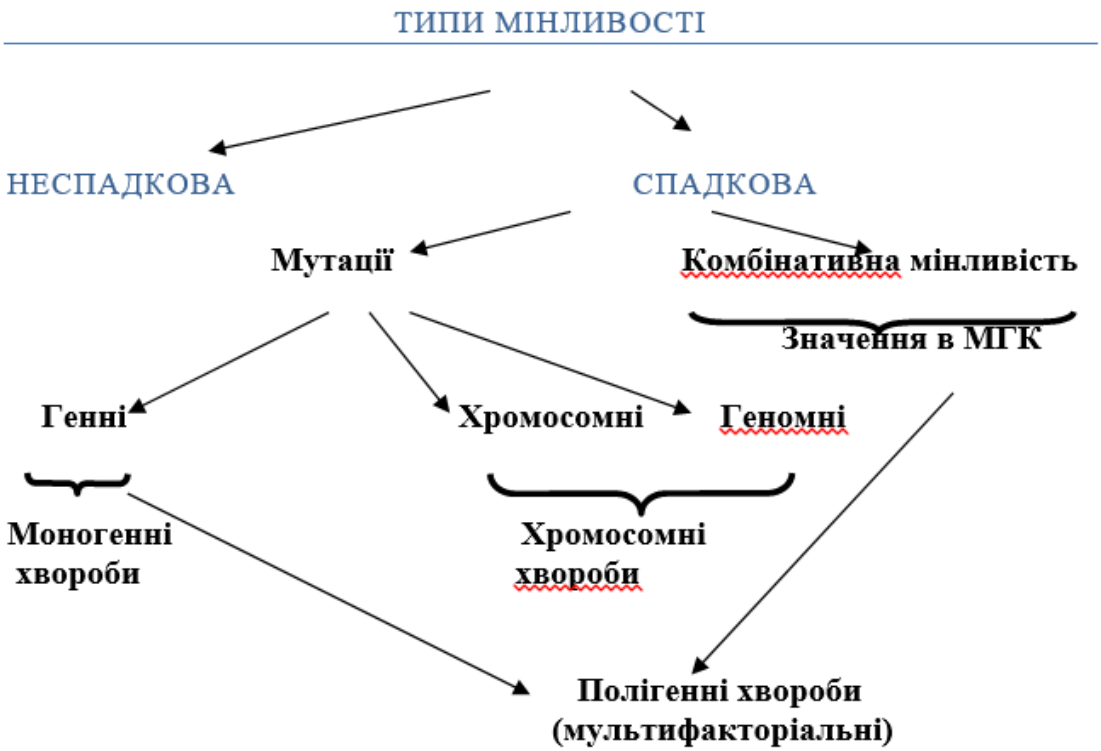
Зміст теми

Звернути увагу на те, що хвороби людини з точки зору генетики можна поділити на дві основні групи:

1. Набуті хвороби – пов'язані з впливом факторів навколишнього середовища – травми, інфекції, хвороби від дії токсичних речовин. Генотип впливає на перебіг захворювання, інтенсивність репаративних процесів.
2. Спадкові – хвороби, які обумовлені мутаціями.

***Сучасна класифікація спадкових хвороб*:**

1. Моногенні
2. Хромосомні
3. Мультифакторіальні
4. Обумовлені соматичними мутаціями (пухлини)
5. Генетична несумісність матери і плода



Відомо кілька класифікацій мутацій (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікації мутацій

Класифікації мутацій	Типи мутацій
А. Залежно від причин, що спричинили мутацію	1. Спонтанні, що виникають без видимих причин 2. Індуковані мутації, спричинені дією відомого мутагенного фактора
Б. Стосовно можливості успадкування	1. Соматичні, що відбуваються в соматичних клітинах 2. Генеративні, що відбуваються в статевих клітинах
В. За характером зміни генотипу	1. Генні мутації — зміни генів 2. Хромосомні мутації або хромосомна аберація — зміна структури хромосом 3. Геномні мутації — зміна кількості хромосом
Г. За фенотипічним проявом	1. Домінантні або рецесивні 2. Летальні, напівлетальні, нейтральний, корисні

Тести для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

1. Після впливу колхіцину в метафазній пластинці людини виявлено на 46 хромосом більше норми. Який це тип мутації?
   A. Поліплоїдія
   B. Дуплікація
   C. Делеція
   D. Інверсія
   E. Транслокація
2. При вивченні каріотипу хлопчика з множинними вадами розвитку виявлено три хромосоми 13-ї пари. Який тип мутації відбувся в нього?
   A. Поліплоїдія
   B. Трисомія
   C. Нулісомія
   D. Моносомія
   E. Хромосомна аберація
3. Унаслідок порушення розходження хромосом під час мейозу в дівчини утворився вторинний овоцит, котрий має 22 аутосоми. З яким синдромом може народитися дитина, якщо ця клітина буде запліднена нормальним сперматозоїдом, ядро якого містить 22 автосоми і одну Х-хромосому?
   A. Шерешевського-Тернера
   B. Патау
   C. Дауна
   D. Едвардса
   E. "Супержінки"
4. Унаслідок впливу γ-випромінювання на послідовність нуклеотидів ДНК втрачено два нуклеотиди. Який тип мутації відбувся в ланцюзі ДНК?
   A. Дуплікація
   B. Делеція
   C. Інверсія
   D. Транслокація
   E. Реплікація
5. Мати під час вагітності приймала синтетичні гормони. В новонародженої дівчинки спостерігалося надмірне оволосіння, що мало зовнішню подібність до адреногенітального синдрому. Яку назву отримав такий прояв мінливості?
   A. Мутація
   B. Фенокопія
   C. Рекомбінація
   D. Тривала модифікація
   E. Морфоз
6. Виникнення деяких захворювань пов'язано з генетичними чинниками. Яка патологія має спадкову схильність?
   A. Дальтонізм
   B. Фенілкетонурія
   C. Цукровий діабет
   D. Серпоподібноклітинна анемія
   E. Полідактилія
7. Жінці 23-х років у комплексному лікуванні ксерофтальмії лікар призначив ретинолу ацетат, але, дізнавшись, що пацієнтка знаходиться на 8-му тижні вагітності, відмінив зазначений лікарський препарат. Який можливий вплив цього вітамінного засобу побудило лікаря переглянути призначення?
   A. Утеротонічний
   B. Токсичний
   C. Тератогенний
   D. Канцерогенний
   E. Мутагенний
8. У 50-х роках у Західній Європі від матерів, які приймали в якості снодійного талідомід, народилося кілька тисяч дітей із відсутністю або недорозвиненими кінцівками, порушенням будов скелета, іншими вадами. Яка природа цієї патології?
   A. Трисомія
   B. Фенокопія
   C. Триплоїдія
   D. Моносомія
   E. Генна мутація

Питання для самоконтролю

1. Що таке спадкові хвороби? Їх класифікація.
2. Що таке мутація? Класифікація мутацій.
3. Що таке спонтанні та індуковані мутації? Класифікація мутагенних факторів.
4. Соматичні і генеративні мутації. Мозаїцизм як результат соматичних мутацій. Значення соматичних мутацій в онтогенезі людини.
5. Що таке генні мутації? Види стабільних генних мутацій.
6. Динамічні мутації — експансії тринуклеотидних повторів. Особливості хвороб генних експансій.
7. Фенотипічний ефект генних мутацій. Генетичний і клінічний поліморфізм моногенних захворювань. Частота генних мутацій.
8. Що таке хромосомні аберації? Фенотипічний ефект хромосомних аберації — збалансовані і незбалансовані мутації. Значення хромосомних аберацій в еволюції.
9. Типи хромосомної аберації: делеції, дуплікації, інверсії, кільцеві хромосоми, ізохромосоми, транслокації, центричне розділення, дицентричні хромосоми.
10. Типи транслокацій: реципрокні транслокації, транспозиції, робертсонівські транслокації.
11. Що таке геномні мутації? Види геномних мутацій — поліплоїдії і гетероплоїдії.
12. Можливі механізми формування поліплоїдів. Клінічне значення триплоїдії: міхуровий занос, спонтанні аборти, хромосомні хвороби. Функціональна неоднозначність материнського і батьківського геномів.
13. Причини формування гетероплоїдій, види гетероплоїдій.
14. Що таке мозаїцизм і химеризм? Механізми формування мозаїків і химер. Медичне значення гонадного мозаїцизму.
15. Що таке мутагенні фактори? Фізичні, хімічні і біологічні мутагени.
16. Захисні механізми, що знижують частоту мутацій у людини. Значення природного відбору на ранніх етапах ембріонального розвитку.
17. Приклади явищ, які не укладаються в концепцію менделівського спадкування у людини.
18. Геномний імпринтинг. Метилування ДНК — молекулярний механізм геномного імпринтингу. Хвороби геномного імпринтингу.
19. Інактивація Х-хромосоми як механізм компенсації дози генів. Клінічне значення інактивації Х-хромосоми.
20. Що таке уніпарентна диплоїдія, дисомія, ізодисомія. Медичне значення цього феномена.

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1: Оберіть одну правильну відповідь.

1. Медична генетика вивчає:

A. Клінічні особливості спадкових хвороб

B. Етіологію, патогенез спадкових хвороб і хвороб із спадковою схильністю

C. Шляхи профілактики спадкових хвороб

D. Роль спадкових факторів у патології людини

2. У абортованого ембріона каріотип 69, XXY. Яка це мутація?

A. Триплоїдія

B. Трисомія

C. Тетраплоїдія

D. Дуплікація

E. Делеція

3. У вагітної жінки проведено плацентоцентез. При цитогенетичному дослідженні тканини плаценти визначено каріотип 45, X0. Яка це мутація?

A. Нулесомія.

B. Трисомія.

C. Моносомія

D. Дуплікація

E. Делеція

4. У жінки в анамнезі два самоаборти в ранньому терміні. При каріотипуванні у жінки замість двох хромосом 13 знайдена одна довга хромосома, яка об'єднує генетичний матеріал двох хромосом. Яка це мутація?

A. Дуплікація

B. Робертсонівська транслокація

C. Реципрокна транслокація

D. Інверсія

E. Дицентрична хромосома

5. При дослідженні каріотипу новонародженого з місяцеподібним обличчям, специфічним плачем виявлена делеція короткого плеча 5 хромосоми. Це мутація?

A. Генна мутація — заміна нуклеотиду на комплементарний

B. Хромосомна мутація — втрата ділянки хромосоми

C. Хромосомна мутація — поворот ділянки хромосоми на 180°

D. Геномна мутація — в диплоїдному

6. У медико-генетичний центр звернулася жінка, в анамнезі якої було 3 спонтанних аборти. При каріотипуванні виявлено інверсію 9 хромосоми. Яка це мутація?

A. Подвоєння ділянки хромосоми

B. Втрата ділянки хромосоми

C. Поворот ділянки хромосоми на 180°

D. Перенесення ділянки хромосоми на негомологічну

E. Перенесення ділянки хромосоми в інше місце цієї ж хромосоми

7. У медико-генетичний центр звернулася сім'я. В анамнезі у жінки було 8 спонтанних абортів. Фенотипи подружжя нормальні. Яка хромосомна аберація може бути найвірогіднішою причиною такої патології?

A. Делеція

B. Інверсія

C. Дуплікація

D. Робертсонівська транслокація

E. Ізохромосома

8. У дитини з вродженими вадами розвитку діагностована трисомія по 18 хромосомі. Яка це мутація?

A. Геномна мутація — відсутність пари хромосом

B. Хромосомна мутація — втрата ділянки хромосоми

C. Хромосомна мутація — поворот ділянки хромосоми на 180°

D. Геномна мутація — в диплоїдному наборі хромосом є одна зайва хромосома

E. Геномна мутація — відсутність однієї хромосоми в диплоїдному наборі

9. В цитогенетичній лабораторії досліджують метафазну пластинку людини. Виявлення якого типу хромосом може свідчити про патологію?

A. Метацентричних

B. Субметацентричних

C. Акроцентричних

D. Телоцентричних

E. Супутникових

наборі хромосом є одна зайва хромосома

10. Прикладом моносомії у людини є синдром:

A. Дауна
B. Патау
C. Едвардса
D. Клайнфельтера
E. Шерешевського — Тернера

11. Деякі мутації у людини можуть бути збалансованими (без зміни фенотипу), але вони є причиною безплідності у носіїв такої мутації. Вкажіть приклади таких мутацій.

A. Делеції
B. Дуплікації
C. Трисомії
D. Інверсії
E. Моносомії

12. У абортованого ембріона каріотип 47, XX, + 21. Яка це мутація?

A. Поліплоїдія
B. Дуплікація
C. Делеція
D. Трисомія
E. Моносомія

13. Найінтенсивніше летальний ефект мутацій виявляється на ранніх етапах ембріонального розвитку. Який відсоток ембріонів гине в першому критичному періоді (часто до імплантації), тобто до клінічно зареєстрованої вагітності?

A. 1 %
B. 5 %
C. 15 %
D. 60 %
E. 84 %

14. Вкажіть, які мутації є летальними в 100 % випадків?

A. Моносомія по Х-хромосомі
B. Трисомія за статевими хромосомами
C. Тетрасомія за статевими хромосомами
D. Трисомія за аутосомами
E. Моносомія за аутосомами

15. Делеція однієї і тієї ж ділянки довгого плеча 15 хромосоми може викликати у людини два різні захворювання (якщо успадковується від матері — синдром Ангельмана, від батька — синдром Прадера — Віллі). Це свідчить про різну активність генів, успадкованих від батька і матері. Як називається генетичний феномен, що обумовлює це явище?

A. Мутація
B. Геномний імпринтинг
C. Генокопія
D. Модифікація
E. Фенокопія

16. У літературі описано випадок успадкування муковісцидозу (аутосомно-рецесивна патологія) від матері — гетерозиготної носійки гена (батько здоровий і гомозиготний). Який генетичний феномен може пояснити таке явище?

A. Уніпарентна диплоїдія
B. Уніпарентна ізодисомія
C. Уніпарентна дисомія
D. Гонадний мозаїцизм
E. Геномний імпринтинг

17. У хворого з симптомами гермафродитизму діагностовано каріотип 46,XX/46,XY. Вкажіть найвірогідніший генетичний феномен, який може пояснити появу такого складного каріотипу?

A. Уніпарентна дісомія
B. Гонадний мозаїцизм
C. Гонадний мозаїцизм
D. Хімерізм
E. Геномний імпринтинг

18. Феномен антиципації полягає в наростанні тяжкості симптомів захворювання і/або в більш ранній маніфестації в наступних поколіннях. Цей феномен характеризує захворювання, обумовлені:

A. Експансією тринуклеотидних повторів
B. Мутаціями генів мітохондрій
C. Геномним імпринтингом
D. Мікроделеціями
E. Гонадним мозаїцизмом

Завдання 2. Геномний імпринтинг й інактивація Х-хромосоми (утворення тілець Барра) — це приклади епігенетичного механізму контролю експресії генів. Які з наведених нижче тверджень (від 1 до 7) характеризують: (А) геномний імпринтинг, (В) інактивацію Х-хромосоми, (С) обидва процеси, (D) жоден з цих процесів.

1. У нормі процес відбувається тільки в соматичних клітинах жінок
2. У нормі процес відбувається тільки в соматичних клітинах чоловіків
3. Процес відбувається при сперматогенезі або овогенезі
4. Випадково інактивує гени батька або матері
5. Призводить до невипадкової інактивації строго визначених генів батька або матері
6. Визначає ефект батьківського походження в експресії деяких генів
7. Призводить до мозаїцизму в експресії деяких генів

Завдання 3. Розв'язати ситуаційні задачі. Визначити типи мутацій.

1. У клітинах ембріона людини 69 хромосом. Яка це мутація? Як могла утворитися клітина з таким набором хромосом?
2. У жінки, яка працює на підприємстві хімічної промисловості, сталася генна мутація в клітинах печінки. Як називається така мутація? Чи буде вона передана нащадкам? Яке її медичне значення?
3. В гені з нормальною послідовністю нуклеотидів АТГ-ЦГЦ-ТТГ-ГГЦ
   після мутації послідовність нуклеотидів стала: АТГ-ЦГЦ-ГГЦ.
   Як називається така мутація? Які її можливі наслідки? Привести приклади захворювань, які можуть бути наслідком такого типу мутація.
4. Жінка в період вагітності приймала талідомід (лікарський препарат). В результаті народилася дитина з вадами кінцівок. До якого типу мінливості можуть бути віднесені ці пороки?

ОСНОВНА ЛІТЕРАТУРА:

1. Медична генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. Одеса: Одес. Держ. Мед. Ун-т, 2005. С. 51-72.
2. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О. Я. Гречаніної, проф. Р. В. Богатирьової, проф. О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
3. Клиническая генетика. Учебное пособие к практическим занятиям / Бажора Ю. И., Шевеленкова А. В., Живац З. Н. и др. Одеса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. С. 36-50.

Додаткова:

1. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика**.** - 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. –592с.
2. Медицинская генетика: Учебник / Кол. Авт.; под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Е.Я.Гречаниной, проф. Р.В.Богатыревой, проф. А.П.Волосова. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. - 552 с.

Практичне заняття № 2
«КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ МЕТОД»

Цілі заняття:

Загальні цілі: вивчити принципи побудови та аналізу родоводів.

Виховні цілі: вміти пояснити батькам вірогідність спадкової патології у нащадків.

Конкретні цілі:

знати:

- *принципи та етапи проведення клініко-генеалогічного обстеження;*
- *характеристику родоводів з різними типами успадкування (аутосомно-домінантного, аутососмно-рецесивного, Х-зчепленого, мітохондріального);*

вміти:

- *провести бесіду з пацієнтом для збору генеалогічного анамнезу, побудувати та проаналізувати родовід, пояснити етіологію спадкової хвороби;*
- *виявити показання до молекулярно-генетичної, цитогенетичної та біохімічної діагностики спадкових хвороб;*
- *виявити показання до медико-генетичного консультування;*
- *розрахувати генетичний ризик при найбільш поширених спадкових хворобах.*

Доаудиторна самостійна підготовка

Зміст теми

Генеалогічний метод складається з наступних етапів:

1. Збір генеалогічної інформації (генеалогічного анамнезу).
2. Побудова родоводу.
3. Аналіз родоводу.
4. Розрахунок генетичного ризику.

При зборі генеалогічного анамнезу слід відповісти на такі питання:

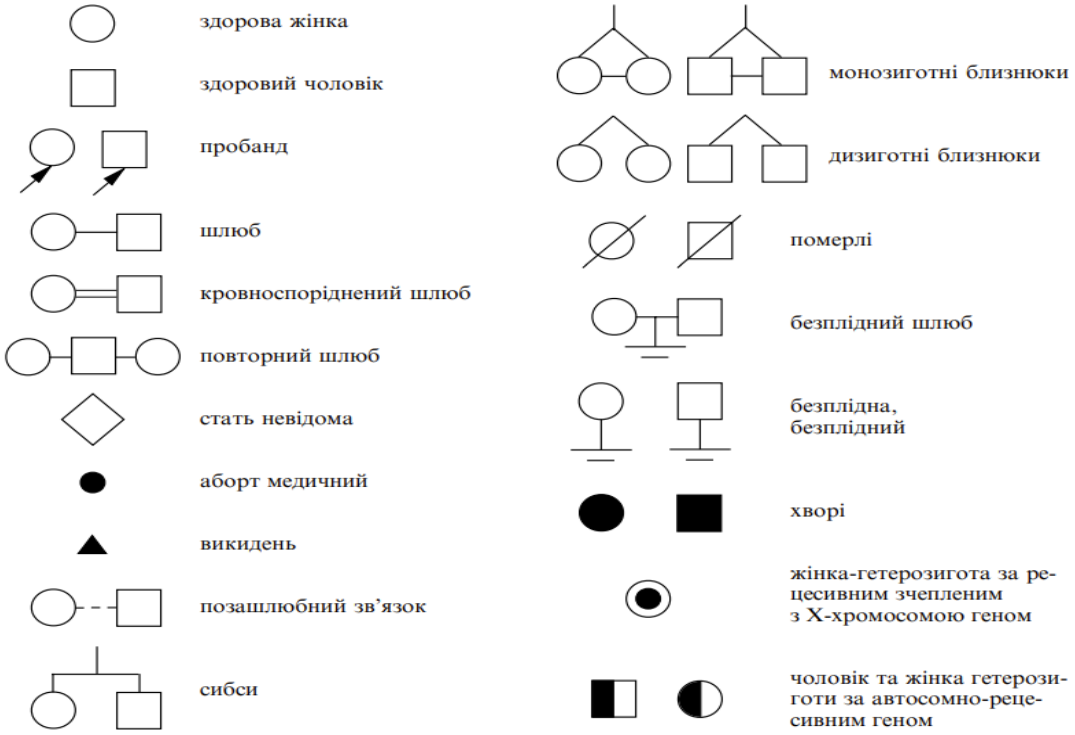
1. Якою за рахунком дитиною був пробанд у сім'ї?
2. Скільки всього було вагітностей у матері пробанда?
3. Чим закінчилася перша вагітність? Друга та ін.?
4. На що хворіли сибси?
5. Причини і вік смерті сибсів?
6. У якому терміні і з якої причини переривалися вагітності?

Питання про сім'ю матері:

1. Якою за рахунком дитиною в сім'ї була мати?
2. Чи є у сестер і братів матері діти?
3. Кількість дітей у порядку народження, стан їх здоров'я.
4. Причини і вік смерті родичів матері.

Ту ж інформацію необхідно з'ясувати про бабусю з боку матері, дідуся, їхніх родичів. Після цього переходять до збору аналогічної інформації про батька і всіх його родичів.

При побудові родоводу звернути увагу на всі, зокрема рідкісні символи:



При аналізі родоводу:

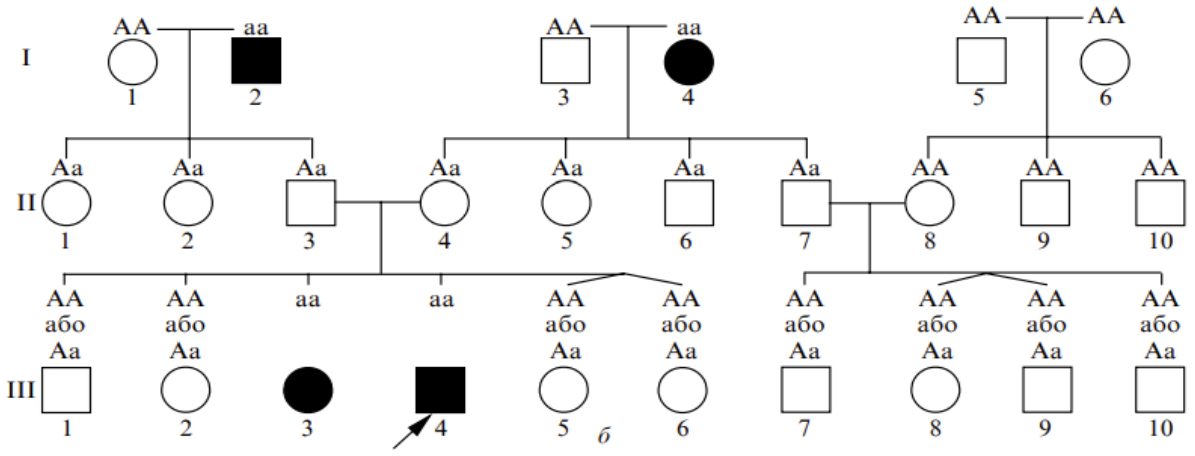
перше питання – чи має ознака спадкову природу?

друге питання – є захворювання результатом нової мутації або успадковується? Який тип успадкування захворювання в даній родині?

При аналізі родоводів необхідно виключити несправжнє батьківство, пам'ятати про генетичну гетерогенність спадкових хвороб та існування фенокопій (неспадкових хвороб, які за своєю симптоматикою нагадують спадкові).

Розрахунок генетичного ризику.

Знаючи тип успадкування, визначають генотипи членів сім'ї та проводять розрахунок величини генетичного ризику народження хворої дитини в консультованих. Приклад визначення генотипу членів сім'ї:



б

На підставі аналізу родоводу можна визначити коло осіб, що належать до групи ризику і потребують медико-генетичного консультування. Це дозволяє спланувати комплекс профілактичних заходів для запобігання повторним випадкам хвороби в родині.

Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

1. Сибси — це:
A. Батьки пробанда
B. Діти пробанда
C. Брати і сестри пробанда
D. Родичі пробанда, особисто обстежені лікарем-генетиком

2. Батьки хворої дитини здорові, але аналогічні захворювання зустрічаються у сибсів хворого (незалежно від статі). Це найбільш характерно для такого типу успадкування:
A. Автосомно-домінантного
B. Автосомно-рецесивного
C. Рецесивного, зчепленого з Х-хромосомою
D. Домінантного, зчепленого з Х-хромосомою
E. Мітохондріального

3. Для родоводу з аутосомно-домінантним типом успадкування характерно:
A. Ознака успадковується «за вертикалью»: у хворої дитини, як правило, хворий один із батьків
B. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків – 25 %
C. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи – сини
D. Хворіють переважно чоловіки; якщо мати гетерозиготна, то 50 % синів можуть бути хворими
E. Хворіють переважно чоловіки, від хворого батька хворобу успадковують 100 % синів

4. Для родоводу з аутосомно-рецесивним типом успадкування характерно:
A. Ознака успадковується «за вертикалью»: у хворої дитини, як правило, хворий один із батьків
B. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків – 25 %
C. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи – сини
D. Хворіють переважно чоловіки; якщо мати гетерозиготна, то 50 % синів можуть бути хворими
E. Хворіють переважно чоловіки, від хворого батька хворобу успадковують 100 % синів

5. При якому типі успадкування хворіють переважно чоловіки?
A. Автосомно-домінантному
B. Автосомно-рецесивному
C. Рецесивному, зчепленому з Х-хромосомою
D. Домінантному, зчепленому з Х-хромосомою
E. Мітохондріальному

6. При якому типі успадкування хворіють частіше жінки?
A. Автосомно-домінантному
B. Автосомно-рецесивному
C. Рецесивному, зчепленому з Х-хромосомою
D. Домінантному, зчепленому з Х-хромосомою
E. Мітохондріальному

Питання до самоконтролю

1. Що означають терміни генеалогія, пробанд, сибси?
2. Значення клініко-генеалогічного методу.
3. Особливості збору генеалогічного анамнезу.
4. Генеалогічна символіка. Правила графічного зображення родоводу.
5. Характерні ознаки родоводу при автосомно-домінантному успадкуванні.
6. Характерні ознаки родоводу при автосомно- рецесивному успадкуванні.
7. Характерні ознаки родоводу при зчепленому зі статтю успадкуванні.
8. Особливості родоводу при мітохондріальному успадкуванні.

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1: Оберіть одну правильну відповідь.

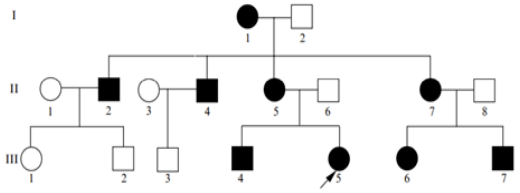
1. Інформація про походження подружжя і їхніх батьків з одного або близько розташованих пунктів може свідчити про такий тип успадкування хвороби:

A. Автосомно-домінантний
B. Автосомно-рецесивний
C. Рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою
D. Домінантний, зчеплений з Х-хромосомою
E. Мітохондріальний

2. Якщо перша дитина у здорових батьків народилася з фенілкетонурією (автосомно-рецесивна ознака), найвірогідніший висновок генетика:

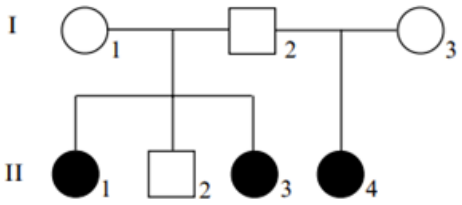
A. Це результат соматичної мутації у хворої дитини
B. Це результат нової генеративної мутації в одного з батьків
C. Батьки – гетерозиготні носії рецесивного патологічного гена (обидва – Аа)
D. Мати або батько – гетерозиготи за домінантним патологічним геном, який має неповну пенетрантність
E. Це результат хромосомної мутації в одного з батьків

3. На рисунку подано родовід сім'ї, частина членів якої страждають на атрофію зорового нерва типу Лебера. Для якого типу успадкування найбільш характерний такий родовід?



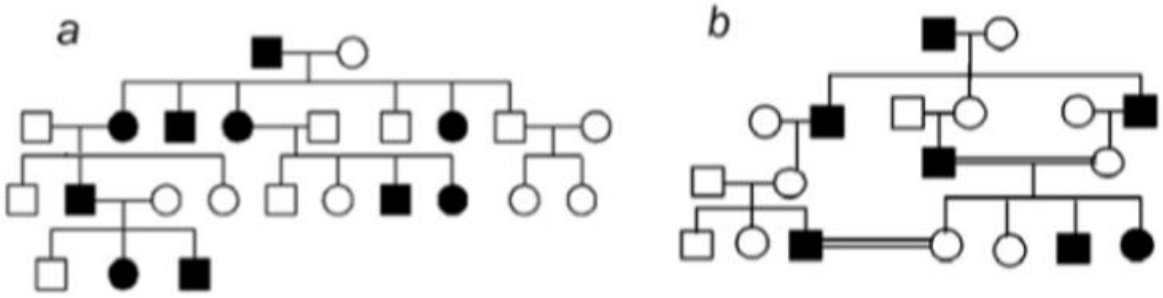
A. Автосомно-домінантного
B. Автосомно-рецесивного
C. Рецесивного, зчепленого з Х-хромосомою
D. Домінантного, зчепленого з Х-хромосомою
E. Мітохондріального

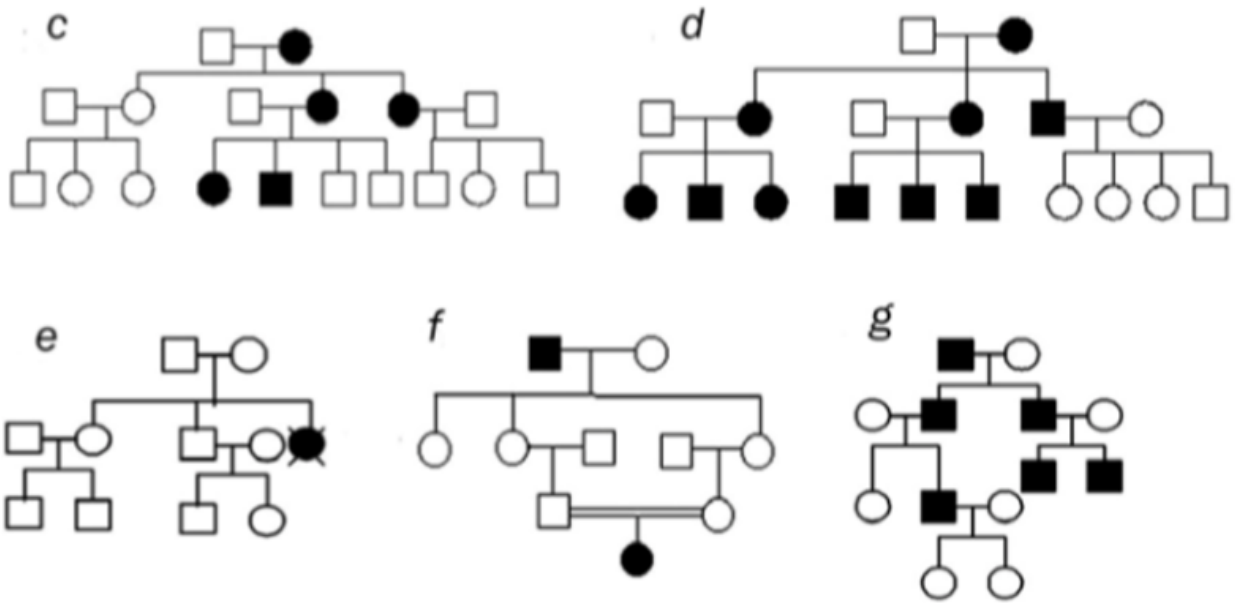
4. На рисунку подано родовід сім'ї з 3 дітьми з ахондроплазією у здорового чоловіка від двох шлюбів зі здоровими жінками. Ахондроплазія – автосомно-домінантне захворювання. Пенетрантність гена 100 %. Найвірогідніше пояснення народження 3 дітей з ахондроплазією в цій сім'ї:



A. Гонадний мозаїцизм у батька
B. Випадкові генеративні мутації гена у батька
C. Результат соматичних мутацій у дітей в процесі ембріонального розвитку
D. Уніпарентна дисомія – успадкування двох гомологічних хромосом від батька
E. Варіювальна експресивність гена

Завдання 2. Визначте типи успадкування і можливі генотипи:





Завдання 3. Розв’яжіть ситуаційні задачі:

1. Пробанд – глуха дівчина. Її брат, мати та батько здорові. За лінією батька тітка і дідусь здорові, а бабуся глуха. У матері пробанда є глухонімий брат та здорові брат та сестра. Складіть родовід; визначте тип успадкування та генотипи членів сім'ї.

2. Пробанд – здорова жінка 23 років – звернулася до медико-генетичної консультації за прогнозом потомства. У пробанда двоє здорових братів і брат та сестра, які страждають на алькаптонурію. Мати пробанда здорова і має здорових сестру і брата. Батько пробанда хворий на алькаптонурію і є двоюрідним дядьком своєї дружини. У нього є здорові брат і сестра. Бабуся по лінії батька була хворою і перебувала в шлюбі з своїм здоровим двоюрідним братом. Бабуся і дідусь по лінії матері здорові, батько і мати діда також здорові, при цьому мати діда – рідна сестра діда пробанда з боку батька. Чоловік пробанда здоровий, 25 років. Його мати, батько, два брати здорові. У сім’ї не було хворих з алькаптонурією. Визначте тип успадкування алькаптонурії. Побудуйте родовід та розрахуйте ризик народження хворих дітей у пробанда.

Основна література:

1. Медична генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. Одеса: Одес. Держ. Мед. Ун-т, 2005. С. 51-72.
2. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О. Я. Гречаніної, проф. Р. В. Богатирьової, проф. О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
3. Клиническая генетика. Учебное пособие к практическим занятиям / Бажора Ю. И., Шевеленкова А. В., Живац З. Н. и др. Одеса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. С. 36-50.

Додаткова:

1. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика**.** 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. 592 с.
2. Медицинская генетика: Учебник / Кол. Авт.; под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Е.Я.Гречаниной, проф. Р.В.Богатыревой, проф. А.П.Волосова. К.: ВСИ «Медицина», 2010. - 552 с.

Практичне заняття № 3
«ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛІНІКА ОСНОВНИХ ФОРМ ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ»

Цілі заняття:

Загальні цілі: знати клінічні ознаки найбільш поширених хромосомних хвороб.
Виховні цілі: вміти пояснити батькам походження (спадкове або мутагенне) хромосомних хвороб та складність або неможливість їх лікування.
Конкретні цілі:

знати:

- *етіологію й цитогенетику хромосомних хвороб;*
- *загальні симптоми і патогенез хромосомних хвороб;*
- *особливості клінічних проявів окремих синдромів: Дауна, Патау, Едвардса, «котячого крику», Ангельмана, Прадера-Віллі, Шерешевського-Тернера, Клайнфельтера, трисомії X, полісомії Y;*
- *принципи пренатальної діагностики хромосомних хвороб;*

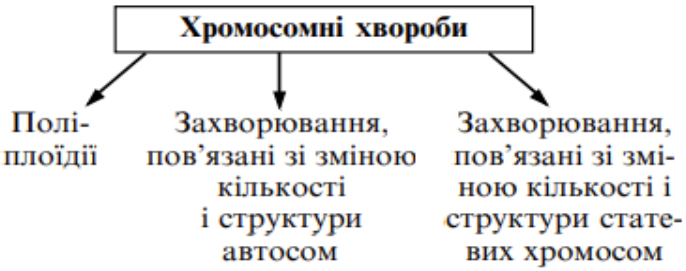
вміти:

- *трактувати каріограми в нормі та при патології;*
- *виявити мікроаномалії розвитку притаманні хромосомним хворобам;*
- *визначати показання до медико-генетичного консультування, цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних досліджень при хромосомних захворюваннях;*
- *визначити ризик повторного народження дитини з хромосомними аномаліями.*

Доаудиторна самостійна підготовка

Зміст теми

Всі хромосомні хвороби можна розділити на три групи:



Крім того, їх класифікують також за наступними принципами:

Принцип класифікації	Форми хромосомних хвороб
За характером зміни каріотипу (етіологічний принцип, тобто характеристика хромосомної або геномної мутації)	— поліплоїдії — зміна кількості і структури автосом — зміна кількості і структури статевих хромосом
Залежно від типу клітин, в яких виникають мутації	— повні форми — результат генеративної мутації у батьків — мозаїчні форми — результат соматичної мутації у самого ембріона
Час виникнення мутації (у поколіннях)	— спорадичні — результат нової мутації — успадковані — успадковуються від батьків зі збалансованими хромосомними мутаціями або від батьків з хромосомними хворобами

Отже, для точної діагностики хромосомної хвороби необхідно визначити:

1) тип мутації;
2) залучену в процес хромосому;
3) форму (повна або мозаїчна);
4) вид хвороби (спорадичний випадок або успадкована форма).

Така діагностика можлива тільки при цитогенетичному дослідженні, що проводиться у пацієнта, а іноді й у його батьків і сибсів.

Генетики порівнюють хромосомні хвороби з попелищем після пожежі, оскільки до моменту народження формується остаточний фенотип, коли нічо-го виправити вже неможливо (лише провести косметичну корекцію, якщо синдром сумісний з життям). Хромосомні хвороби виявляються як ***синдроми множинних вроджених вад***, оскільки порушуються ранні етапи розвитку.

До групи **мікроцитогенетичних синдромів** входять синдроми, зумовлені делеціями або дуплікаціями дуже маленьких ділянок хромосом:

Назва синдрому або хвороби	Залучена ділянка хромосоми (делеція або дуплікація)	Основні симптоми
Мікроделеційні синдроми		
Ретинобластома	13q14.1-q14.2	Пухлина сітківки (одно- або двостороння) в дитячому віці
Синдром Ді Джорджі	22q11.21	Судоми (гіпокальціємічні), аплазія або гіпоплазія тимуса, дизморфії лицьового черепа, вади серця
Синдром Ангельмана	15q11-q13 у хромосомі від матері	Незвичайне обличчя, атаксія, гіпотонія, епілепсія, пароксизми сміху, мікроцефалія, відсутність мови
Синдром Прадера — Віллі	15q11-q13 у хромосомі від батька	Ожиріння тулуба і проксимальних відділів кінцівок, дизморфії лицьового черепа, гіпотонія, гіпогонадизм, розумова відсталість, маленькі кисті і стопи
Пухлина Вільмса	11p13	Нефробластома
Мікродуплікаційні синдроми		
Синдром Беквіта — Відеманна	11p15	Грижа пупкового канатика, макроглосія, гігантизм, гіпоглікемія, мікроцефалія, вроджені вади внутрішніх органів

Для мікроцитогенетичних синдромів характерне наступне:

1. Вони ***мають чітку клінічну картину***, оскільки мікроделеція або мікродуплікація порушують маленьку ділянку хромосоми (часто один ген).
2. Інколи ці синдроми можуть бути зумовлені не тільки хромосомною аберацією, але і генними мутаціями зазначеного гена. Наприклад, ретинобластома може бути зумовлена делецією ділянки довгого плеча 13-ї хромосоми (q14) або точковою мутацією зазначеного гена.
3. Причиною розвитку деяких синдромів може бути не тільки мікроделеція, але й однобатьківська дисомія та вплив геномного імпринтингу (синдроми Ангельмана і Прадера-Віллі).

4. ***Зустрічаються рідко*** (у більшості випадків 1:50 000–1:100 000 у новонароджених).
5. Для діагностики використовують молекулярно-цитогенетичні методи (FISH-метод). ***Звичайне каріотипування виявляється неефективним!***

Лікування більшості пацієнтів з хромосомними хворобами малоефективне, а прогноз несприятливий. Тому дуже важливо використання методів пренатальної діагностики. У разі виявлення хромосомної патології у плода ***вагітність рекомендують перервати!***

Як відомо, методи пренатальної діагностики поділяють на неінвазійні та інвазійні. Найефективнішим є комбінований пренатальний скринінг (поєднання ультразвукового скринінгу з визначенням сироваткових маркерів матері), який проводиться в два етапи: в I триместрі вагітності (10–14 тиж.) та у II триместрі (15–20 тиж.).

При розрахунку генетичного ризику враховують каріотип батьків (особливо які є носіями збалансованих хромосомних мутацій і мозаїків), ***вік матері***, наявність дітей із хромосомною патологією в анамнезі.

Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

1. У хлопчика 4 років із розумовою відсталістю діагностовано синдром Дауна. Вкажіть правильну формулу каріотипу:

A. 46,XY, del 5p
B. 47,XX,+21
C. 47,XX,+18
D. 47,XY,+21
E. 45,X

2. У цитогенетичній лабораторії досліджують каріотип дівчинки з симптомами синдрому Шерешевського-Тернера. Який каріотип підтвердить діагноз?

A. 47,XXY
B. 47,XY,+13
C. 47,XX,+18
D. 46,XY, del 5p
E. 45,X

3. У новонародженого хлопчика гіпоплазія, доліхоцефальна форма черепа, мікрогенія, низько розташовані та деформовані вушні раковини, стопа-гойдалка, вади серця, ЦНС. Ваш діагноз:

A. Синдром Дауна
B. Синдром Патау
C. Синдром Марфана
D. Синдром Клайнфельтера
E. Синдром Едвардса

4. У хлопчика 15 років високий зріст, евнухоїдна статура, гінекомастія, яєчка зменшені в розмірі, в букальному зскрібку знайдена одна грудка статевого хроматину. Ваш діагноз:

A. Синдром Дауна
B. Синдром Патау
C. Синдром Марфана
D. Синдром Клайнфельтера
E. Синдром полісомії Y

5. Для якого каріотипу характерне поєднання мікроцефалії, місяцеподібного обличчя, антимонголоїдного розрізу очей, епіканта, специфічного плачу?

A. 46,XXY
B. 47,XY,+18
C. 47,XY,+13
D. 46,XX, del 5p-

6. У новонародженої дівчинки лімфатичні набряки кистей і стіп, коротка шия з шкірними складками, антимонголоїдний розріз очей, епікант. Ваш діагноз:

A. Синдром Дауна
B. Синдром Патау
C. Синдром Едвардса
D. Синдром «котячого крику»

E. 46,XY, del 4p

7. У новонародженої дівчинки мікроцефалія з дефектами шкіри (вроджена аплазія шкіри), щілина губи і твердого піднебіння, вади ЦНС, полідактилія. Такий симптомокомплекс характерний для синдрому:

A. Дауна
B. «Котячого крику»
C. Патау
D. Едвардса
E. Шерешевського-Тернера

E. Синдром Шерешевського-Тернера

8. У хлопчика з розумовою відсталістю і недорозвиненням вторинних статевих ознак діагностовано синдром Клайнфельтера. Вкажіть правильну формулу каріотипу при цьому синдромі:

A. 45,X
B. 47,XXX
C. 47,XYY
D. 47,XXY
E. 47,XY,+18

Питання до самоконтролю

1. Яке значення хромосомних і геномних мутацій в онтогенезі?
2. Що таке хромосомні хвороби? Їх частота в популяції?
3. Наведіть класифікацію хромосомних хвороб (повні та мозаїчні форми, успадковані і спорадичні форми).
4. Охарактеризуйте патогенез хромосомних хвороб.
5. Назвіть загальні симптоми хромосомних хвороб, обумовлених зміною кількості і структури автосом.
6. Опишіть випадки поліплоїдії: каріотип, клініка, прогноз, медико-генетичне консультування сім'ї.
7. Опишіть синдром Дауна: каріотип, частоту в популяції, зв'язок із віком матері. Клінічна характеристика синдрому в різні вікові періоди, розрахунок генетичного ризику.
8. В чому полягає клініко-цитогенетична характеристика хромосомних хвороб, пов'язаних зі зміною кількості і структури автосом: синдроми Патау, Едвардса, «котячого крику»?
9. Назвіть особливості клінічної картини хромосомних синдромів, обумовлених зміною кількості статевих хромосом.
10. Клініко-цитогенетична характеристика синдромів Шерешевського-Тернера, полісомії X, полісомії Y, синдрому Клайнфельтера.
11. Що таке мікроцитогенетичні синдроми? Особливості клінічної картини, приклади синдромів.
12. Опишіть синдроми Ангельмана і Прадера-Віллі. Значення геномного імпринтингу.
13. Опишіть цитогенетичні методи діагностики хромосомних хвороб.
14. Опишіть пренатальну діагностику хромосомних хвороб. Принципи медико-генетичного консультування.
15. Наведіть показання до інвазійної діагностики хромосомної патології.

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1. Заповніть таблицю:

Основні хромосомні хвороби

Каріотип	Частота в популяції у новонароджених	Основні клінічні симптоми

Синдром	Тріплоїдія	Синдром Дауна	Синдром Едвардса	Синдром Патау	Синдром «котячого крику»	Синдром Ангельмана «щасливої ляльки»	Синдром Прадера-Віллі	Синдром Шерешевсь-кого-Тернера	Полісомії Х (синдром «супержінка»)	Синдром Клайнфельтера	Полісомії У (синдром «суперчоловік»)

Завдання 2: Оберіть одну правильну відповідь.

1. Робертсонівська транслокація може бути причиною:

A. Синдрому Дауна
B. Синдрому Шерешевського — Тернера
C. Синдрому «котячого крику»
D. Синдрому Марфана
E. Синдрому Прадера-Віллі

2. До мікроцитогенетичних синдромів належать:

A. Синдром Дауна
B. Синдром Патау
C. Синдром Шерешевського — Тернера
D. Синдром Клайнфельтера
E. Синдром Прадера — Віллі

3. При успадкуванні мікроделеції довгого плеча 15-ї хромосоми від матері розвивається синдром Ангельмана, а від батька – синдром Прадера-Віллі. Це пояснюється:

A. Неповною пенетрантністю генів
B. Варіювальною експресивністю
C. Геномним імпринтингом
D. Комплементарною дією генів
E. Явищем плейотропії

4. Для хромосомних хвороб найхарактерне:

A. Затримка психомоторного розвитку у дітей раннього віку, розумова відсталість у старших
B. Порушення фізичного розвитку, зміна кольору і запаху сечі
C. Системність уражень
D. Порушення розумового розвитку, множинні вади розвитку і мікроаномалії
E. Катаракта та гепатоспленомегалія

5. До медико-генетичного центру направле-но дівчинку 14 років зростом 139 см, з масою тіла 40 кг, антимонголоїдним розрізом очей, епікантом, крилоподібними складками на шиї, щитоподібною грудною кліткою, гіпертелоризмом сосків, вальгус-ною деформацією ліктьових суглобів, множинними невусами на шкірі, відсутні-стю вторинних статевих ознак, інфантиль-ною статурою, вадою лівої нирки; вчиться на «4» і «5». Ваш попередній діагноз?

A. Синдром полісомії Х-хромосоми
B. Синдром Ангельмана
C. Синдром Прадера-Віллі
D. Синдром «котячого крику»

6. У 70-ті рр. в Західній Європі, США і Канаді проводилися дослідження популя-цій, метою яких було визначення частоти хромосомних хвороб, обумовлених зміною кількості і структури статевих хромосом. Встановили, що при одному з синдромів може бути нормальний фізичний і психічний розвиток, тобто синдром був випадковою цитогенетичною знахідкою у практично здорових людей. Про який синдром йде мова?

A. Клайнфельтера
B. Трисомії Х («супержінка»)
C. Полісомії Y («суперчоловік»)
D. Шерешевського-Тернера

E. Синдром Шерешевського-Тернера

7. У новонародженого брахіцефалія, мікроцефалія, монголоїдний розріз очей, епікантус, макроглосія, сплощене обличчя. Для якого хромосомного синдрому найбільш характерний цей симптомокомплекс:

A. Синдрому Едвардса
B. Синдрому Патау
C. Синдрому Дауна
D. Синдрому Шерешевського — Тернера
E. Синдрому «котячого крику»

8. У хлопчика 9 років ожиріння, м'язова гіпотонія, акромікрія (маленькі кисті і стопи), гіпогонадизм, розумова відсталість, мікроделеція довгого плеча 15-ї хромо-соми. Ваш діагноз:

A. Синдром «котячого крику»
B. Синдром Ангельмана
C. Синдром Прадера-Віллі
D. Синдром Патау
E. Синдром Марфана

9. Назвіть частоту хромосомних хвороб у новонароджених:

A. 1 на 700
B. 5 на 1000
C. 0,1 %
D. 1 %
E. 5 %

10. В якому віці у жінки різко зростає вірогідність народження дітей з хромосомними хворобами:

A. 20–25 років
B. 25–30 років
C. 30–35 років
D. 35 років і більше
E. Від віку не залежить

Завдання 3. Розв'яжіть ситуаційні задачі:

1. У жінки 26 років народився хлопчик з масою тіла 2600 г, мікроцефалією, місяцеподібним обличчям, гіпертелоризмом, епікантом, високим піднебінням, низько розташованими вушними раковинами. Крик дитини нагадує нявкання кошеняти. Ваш попередній діагноз? Які лабораторні методи підтвердять діагноз?

2. У дівчинки 4 місяців кругла голова зі сплощеною потилицею, монголоїдний розріз очей, широке перенісся, епікант, низько розташовані маленькі вушні раковини, макроглосія. Кисті широкі та короткі з поперечною складкою на долоні, клинодактилія мізинців. Виражена м'язова гіпотонія, поза «жаби». Ваш попередній діагноз? План обстеження?

3. Чоловік 30 років, з відкладенням жиру на стегнах за жіночим типом, гінекомастією, відсутністю волосся на обличчі. Статевий член нормальних розмірів, яєчка зменшені в розмірах, м'які, безболісні; олігоспермія. Ваш попередній діагноз? План обстеження?

4. Пробанд – жінка 28 років, яка звернулася до медико-генетичної консультації з приводу хвороби дочки двох місяців. Дитина від четвертої вагітності. Перша і друга вагітності завершилися спонтанними абортами в першому триместрі вагітності, третя – народженням дівчинки, яка померла у віці двох днів від множинних вроджених вад розвитку. Чоловік пробанда здоровий, 32 років. Сестра і брат пробанда здорові, батько і мати пробанда здорові, але у сестри матері була дитина з розумовою відсталістю, яка померла у віці 15 років. Брат чоловіка пробанда, його мати і батько здорові. Брат одружений, має здорових сина і дочку. Фенотипічно у дочки пробанда діагностовано синдром Дауна. Побудуйте родовід. Який генетичний метод дозволить підтвердити діагноз дочки пробанда? Про який цитогенетичний варіант синдрому Дауна може йти мова в даній сім'ї? Хто з членів сім'ї потребує медико-генетичного консультування?

Основна література:

1. Медична генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. Одеса: Одес. Держ. Мед. Ун-т, 2005. С. 51-72.
2. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О. Я. Гречаніної, проф. Р. В. Богатирьової, проф. О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
3. Клиническая генетика. Учебное пособие к практическим занятиям / Бажора Ю. И., Шевеленкова А. В., Живац З. Н. и др. Одеса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. С. 36-50.

Додаткова:

1. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика**.** 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. 592 с.
2. Медицинская генетика: Учебник / Кол. Авт.; под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Е.Я.Гречаниной, проф. Р.В.Богатыревой, проф. А.П.Волосова. К.: ВСИ «Медицина», 2010. - 552 с.

Практичне заняття № 4

МОНОГЕННІ ХВОРОБИ З АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНИМ І Х-ЗЧЕПЛЕНИМ ТИПАМИ УСПАДКУВАННЯ

Цілі заняття:

Загальні цілі: знати етіологію, патогенез, класифікацію, принципи діагностики та лікування моногенних хвороб.

Виховні цілі:

1. Сприяти формуванню профілактичного мислення майбутнього лікаря
2. Вміти пояснити батькам походження (спадкове або мутагенне) моногенних хвороб та можливості їх лікування.

Конкретні цілі:

знати:

- *класифікацію моногенних хвороб*
- *особливості аутосомно-домінантного та Х-зчепленого типів успадкування;*
- *загальні симптоми моногенних хвороб, принципи діагностики;*
- *особливості клінічних проявів окремих синдромів: Дауна, Патау, Едвардса, «котячого крику», Ангельмана, Прадера-Віллі, Шерешевського-Тернера, Клайнфельтера, трисомії Х, полісомії Y;*
- *принципи пренатальної діагностики* і лікування *хромосомних хвороб;*

вміти:

- *виявити при зборі анамнезу та обстеженні хворого симптоми найбільш поширених моногенних хвороб;*
- *визначати показання до медико-генетичного консультування, цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних досліджень при хромосомних захворюваннях;*
- *визначити ризик повторного народження дитини з хромосомними аномаліями.*

Зміст теми

Моногенні хвороби – це хвороби, зумовлені мутацією одного гена. Загальним для них є успадкування згідно із законами Менделя. У людини ~ 30 тис. генів, але моногенних спадкових хвороб значно менше (~ 4000). Це зумовлено тим, що зміна первинної структури більше 50 % білків призводить до загибелі клітин або ранніх ембріонів. Такі білки називаються мономорфними, вони забезпечують основні функції клітини Якщо розвиток ембріона з патологічною генною мутацією не зупинився на ранніх стадіях, то патологічний ген може проявитися таким чином:

- вродженими вадами;
- порушенням обміну речовин (гени, що кодують ферменти, рецептори, транспортні білки тощо);
- змішаними ефектами.

Домінантними частіше є мутації структурних генів, які кодують поліпептиди з четвертинною структурою. Нормальний ген забезпечує 50 % продукування нормального поліпептиду. Але коли утворюється четвертинна структура, то в білок включаються нормальні та мутантні поліпептиди. В цілому функція білка порушується. Таким чином, нормальний алель не може забезпечити нормальний фенотип.

Рецесивними, як правило, є захворювання, пов'язані з мутаціями генів, які кодують ферменти. У гетерозигот нормальний алель забезпечує 50 % фер-ментативної активності. Цього достатньо для нормальної функції організму. Тому особи, які мають один

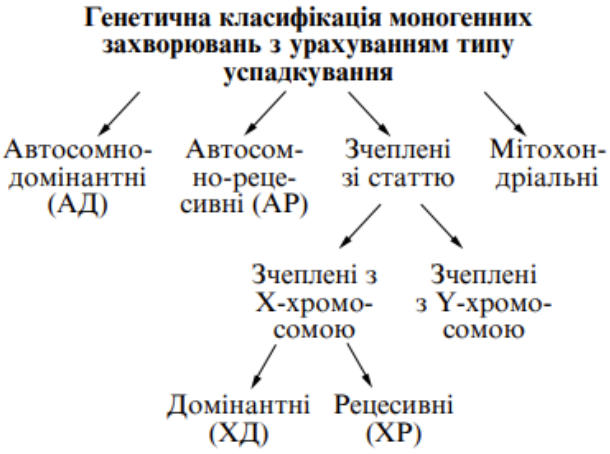
мутантний алель гена, залишаються здоровими, хоча і мають знижену активність ферменту, що визначається біохімічно. Але рецесивними можуть бути також захворювання, зумовлені порушенням функції неферментативних білків. Наприклад, муковісцидоз або β-таласемія.

Генетична гетерогенність моногених захворювань:

1. ***Локусна гетерогенність*** – коли одне і те ж захворювання обумовлене мутаціями різних генів (фенілкетонурія, нейросенсорна глухота, альбінізм). Описано 8 форм мукополісахаридозу, зумовлених мутаціями різних генів.
2. ***Алельна гетерогенність*** – коли спадкове захворювання може бути спричинене різними мутаціями одного гена. У гені муковісцидозу описано більше 1000 мутацій, з яких близько 300 дають патологічний ефект. У гені рецептора до ліпопротеїнів низької густини описано більше 700 мутацій. Різні мутації по-своєму змінюють будову білка. В результаті *тяжкість захворювання, час маніфестації, характер симптоматики* у різних хворих можуть варіювати в широких межах. Одна і та ж людина може бути носієм двох різних мутацій одного і того ж гена (в одній хромосомі одна мутація, в іншій – інша). Такі люди називаються **компаундами.** Клініка захворювання у компаундів може відрізнятися від «справжніх» гомозигот.
3. ***Алельні серії*** – коли різні мутації в одному і тому ж гені призводять до розвитку абсолютно різних з клінічної точки зору захворювань. Наприклад, дві форми м'язової дистрофії – тяжка форма Дюшенна і легка Беккера – спричинені мутацією одного і того ж гена, який кодує білок дистрофін скелетних м'язів. М'язова дистрофія Дюшенна розвивається при повній блокаді синтезу дистрофіну, а Беккера – при частковій блокаді. Інший приклад – різні мутації гена рецептора фактора росту фібробластів призводять до розвитку трьох різних захворювань – ахондроплазії, гіпохондроплазії і танатофорної карликовості. Більше 10 мутацій у гені муковісцидозу не призводять до розвитку клінічної картини муковісцидозу, але сприяють розвитку дисемінованих бронхоектазів, цирозу печінки.

Клінічна картина моногенних хвороб характеризується:

1. ***Різноманіттям проявів.***
2. ***Варіюванням віку початку хвороби.***
3. ***Прогредієнтністю клінічної картини*** (характерне саме для моногенних хвороб), а також ***хронічним характером*** з рецидивами.
4. ***Тяжким перебігом*** (для багатьох генних хвороб), що призводить до інвалідизації та скорочення тривалості життя.
5. ***Клінічним поліморфізмом,*** який обумовлений наступними причинами:
   - ✓ Генетична гетерогенність моногенних захворювань.
   - ✓ Соматичний мозаїцизм.
   - ✓ Доза генів.
   - ✓ Вплив генотипу в цілому.
   - ✓ Вплив зовнішнього середовища (характер харчування може впливати на перебіг ферментопатій).



Загальна частота моногенних захворювань у новонароджених у популяції в цілому становить 1 %. Із них хвороби з автосомно-домінантним типом успадкування становлять 0,5 %, з автосомно-рецесивним – 0,25 %, зчеплені з Х-хромосомою – 0,25 %, Y-зчеплені та

мітохондріальні хвороби зустрічаються вкрай рідко.

Для **автосомно-домінантних** захворювань характерно:

1. У родоводі хворої дитини, *як правило, хворий один із батьків*; особи обох статей хворіють із однаковим ступенем вірогідності.

2. Народження хворої дитини у здорових батьків пов'язане *із щойно виниклою мутацією*. Вірогідність виникнення такої ж мутації вкрай низька.

3. Летальна дія гена в гомозиготному стані. Наприклад, у гомозигот (АА) за геном ахондроплазії тяжкі деформації скелета призводять до загибелі плода, і всі хворі з ахондроплазією тільки гетерозиготні (Аа). Летальність гомозигот описана при брахідактилії, синдромі Марфана тощо.

4. Неповна пенетрантність гена.

5. Варіювальна експресивність захворювання. Так, клінічними ознаками синдрому Марфана можуть бути астенічна статура, сколіоз, міопія, а єдиним мінімальним клінічним проявом міотонічної дистрофії може бути катаракта або порушення серцевої провідності. Клінічні прояви автосомно-домінантних синдромів у разі варіювальної експресивності у нащадків, як правило, не залежать від тяжкості захворювання у батьків і можуть мати вираженість різного ступеня.

6. Плейотропність – вплив одного гена на розвиток кількох ознак, що клінічно виявляється ураженням багатьох органів.

Ризик народження хворої дитини в сім'ї визначається генотипом батьків. При повній пенетрантності гена вірогідність успадковувати захворювання, якщо хворий один із батьків (Аа), дорівнює 50 %, якщо хворі батько і мати – 75 %. Якщо батьки хворої дитини здорові (генотип *аа*), а народження хворої дитини пов'язане із щойно виниклою мутацією, повторний ризик народження хворої дитини низький і відповідає популяційній частоті даного захворювання

Зчеплені з Х-хромосомою захворювання можуть бути домінантними і рецесивними. Розташовані в Х-хромосомі рецесивні гени позначають X^a. Захворювання, зумовлені цими генами, ***частіше зустрічаються у чоловіків*** (X^aY), оскільки вони мають тільки одну Х-хромосому. Народження хворого сина, як правило, пов'язане з гетерозиготним носійством патологічного гена у матері. Жінки найчастіше є здоровими гетерозиготними носійками (X^AX^a). Клінічні прояви Х-зчепленого захворювання у жінок можна пояснити кількома причинами:

1. Якщо батько хворий (X^aY), а мати носій гена (X^AX^a), їхня дочка може бути хворою гомозиготою (X^aX^a). Така ситуація може зустрічатися при споріднених шлюбах.

2. Жінки можуть мати легку форму захворювання через випадкову переважну інактивацію Х-хромосоми з нормальним домінантним геном (утворення тілець Барра). У цьому випадку в більшій частині клітин функціонує мутантний ген, що і пояснює клінічні прояви хвороби.

3. Наявність тільки однієї Х-хромосоми, наприклад, при синдромі Шерешевського-Тернера (45,Х) і синдромі тестикулярної фемінізації (46,ХУ). У цьому випадку розвиток хвороби, як і у чоловіків, пов'язаний з наявністю тільки одного алеля патологічного гена

Домінантні зчеплені з Х-хромосомою ознаки зустрічаються у чоловіків і жінок. Від хворої матері-гетерозиготи захворювання успадковують і сини, і дочки з вірогідністю 50 %. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи – сини. При багатьох домінантних Х-зчеплених захворюваннях патологічний ген дає летальний ефект у ембріонів чоловічої статі (наприклад, загибель плодів чоловічої статі з домінантним геном хвороби спостерігається при синдромі нетримання шкірного пігменту Блоха-Сульцбергера).

Спадкові захворювання, зчеплені з Х-хромосомою

Назва захворювання (№ OMIM)	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
Х-зчеплені рецесивні			
Гемофілія А — порушення синтезу VIII фактора згортання крові (306700)	1:2500 хлопчиків	Xq28	Тривалі кровотечі при травмах, гемартрози (крововиливи у великі суглоби — колінний, ліктьовий, гомілковостопний), подовження часу згортання крові
Дальтонізм (303800)	В Західній Європі близько 8 % чоловіків (OMIM)	Xq28	Нерозрізнення червоного і зеленого кольорів
М'язова дистрофія (псевдогіпертрофічна) Дюшенна — Беккера (Дюшенна — 310200, Беккера — 300376)	Дюшенна — 1:3500 хлопчиків, Беккера —1:20 000 хлопчиків	Xp21.2	М'язова слабкість переважно в проксимальних групах м'язів, псевдогіпертрофія м'язів (литкових, сідничних, дельтоподібних і т. ін.), підвищення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові
Синдром розумової відсталості з ламкою Х-хромосомою (309550)	1:2000–1:2500, хлопчиків в 2–3 рази більше ніж дівчаток	Xq27.3	Подовжене обличчя, макротія, розумова відсталість, у підлітків з'являється макроорхідизм
Синдром Кріста — Сімменса — Турена (ангідротична ектодермальна дисплазія) (305100)	—	Xq12-q13.1	Гіпогідроз (гіпоплазія потових залоз), порушення терморегуляції. Олігодонтія, шилоподібні зуби. Гіпотрихоз. Суха шкіра і слизові оболонки
Домінантні зчеплені з Х-хромосомою			
Фосфат-діабет (вітамін-D-резистентний рахіт) — порушення реабсорбції фосфатів у канальцях нирок (307800)	—	Xp22.2 -22.1	Рахіт, що не піддається лікуванню вітаміном D. Симптоми рахіту з'являються наприкінці 1-го – на 2-му році життя. Характерна варусна деформація нижніх кінцівок. Гіпофосфатемія. Підвищений рівень лужної фосфатази в крові, рівень кальцію в нормі

У **діагностиці моногенних хвороб** використовують такі методи:

- синдромологічний аналіз;
- молекулярно-генетичні методи (ДНК-діагностика) – група методів, направлених на виявлення первинного генетичного дефекту
- цитогенетичний метод використовується для діагностики синдрому фрагільної Х-хромосоми.

Нині завдяки успіхам всіх розділів генетики і прогресу теоретичної й клінічної медицини можна впевнено стверджувати, що багато моногенних захворювань вже успішно лікуються.

ДОАУДИТОРНА САМОСТІЙНА ПІДГОТОВКА

Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

1. **Генні хвороби обумовлені:**
A. втратою частини хромосомного матеріалу;
B. збільшенням хромосомного матеріалу;
C. втратою двох і більше генів;
D. мутацією одного гена.

2. **Класифікація генних хвороб можлива на підставі:**
A. типу успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, зчеплений зі статтю);
B. клінічної картини;
C. типів генних мутацій, що лежать в основі хвороби;
D. виділеного первинного біохімічного продукту аномального гена.

3. При автосомно-домінантному типі успадкування ризик появи хвороби в нащадків у разі гетерозиготності батьків становить:

A. 100 %
B. 75 %
C. 0 %
D. 50 %
E. 25 %

4. Особливостями автосомно-домінантного типу успадкування є:

A. Хворіють переважно чоловіки
B. Хворіють переважно жінки
C. Хворі спостерігаються через покоління
D. Хворі спостерігаються у кожному поколінні
E. Характерна неповна пенетрантність

5. **У родині, де батько хворий на гемофілію, а мати є гомозиготною за геном нормального зсідання крові, слід очікувати нащадка з таким генотипом:**

A. X^HX^H
B. X^HX^h
C. X^hX^h
D. X^hY
E. X^HY^H

6. **Яка з названих ознак організму зчеплена зі статтю?**

A. Синдактилія
B. Фенілкетонурія
C. Гіпертрихоз
D. Ахондроплазія
E. Резус-фактор

Питання до самоконтролю

1. Опишіть етіологію та патогенез моногенних хвороб, їх частота в популяції.
2. Наведіть класифікацію моногенних хвороб і синдромів.
3. Опишіть генетичну гетерогенність моногенних хвороб.
4. Наведіть особливості клінічної картини моногенних захворювань.
5. Що таке каталог генів і генних хвороб В. Мак-К'юсіка?
6. Опишіть синдроми з автосомно-домінантним типом успадкування: Апера, Марфана, Елерса-Данло, їх клініку, діагностику та лікування хворих.
7. Охарактеризуйте моногенні хвороби з автосомно-домінантним типом успадкування: ахондроплазію, акроцефалосиндактилію, їх клініку, пренатальну діагностику, визначення генетичного ризику.
8. Охарактеризуйте моногенні хвороби з Х-зчепленим типом успадкування: м'язову дистрофію Дюшенна-Беккера, синдром фрагільної Х-хромосоми, фосфат-діабет, гемофілію, ангідротичну ектодермальну дисплазію .
9. Обґрунтуйте принципи лікування моногенних хвороб: симптоматичне, патогенетичне й етіологічне.
10. **Заповніть таблицю**:

Моногенні хвороби і синдроми з **автосомно-домінантним** типом успадкування

Синдром або хвороба (№ у OMIM)	**Частота в популяції**	**Локалізація гена**	**Мінімальні діагностичні ознаки**
Апера синдром (101200)	1:60000	10q26	
Ахондроплазія (100800)			
Марфана синдром (154700)			
Міотонічна дистрофія I (160900)			
Нейрофіброматоз I типу (хв. Реклінгхаузена) (162200)			
Полікістоз нирок, дорослий тип (173900, 173910)			
Синдактилія (185900, 186000, 186100)			
Полідактилія постаксіальна (607324, 174200) –преаксіальна (174500, 174700)			
Ектродактилія			
Елерса-Данло синдром (описано авт.-домінантні, авт.-рецесивні і Х-зчеплені форми)	1:5000 (всі форми)	Генетично гетерогене, картовано 14 генів	

ПРАКТИЧНІ АУДИТОРНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1. Оберіть одну правильну відповідь.

1. У дівчинки 12 років карликовість внаслідок укорочення проксимальних відділів кінцівок, ізодактилія, лордоз у поперековому відділі, варусна деформація нижніх кінцівок. Цей симптомокомплекс характерний для:

A. Ахондроплазії
B. Ектродактилії
C. Синдрому Дауна
D. Синдрому Шерешевського — Тернера
E. Адреногенітального синдрому

2. У хлопчика 15 років «пташине» обличчя, високе «готичне» піднебіння, лійкоподібна груднина, гіперрухливість суглобів, підвищена екскреція оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею. Такий фенотип характерний для:
A. Синдрому фрагільної Х-хромосоми
B. М'язової дистрофії Дюшенна
C. Синдрому Марфана
D. Ангідротичної ектодермальної дисплазії
E. Муковісцидозу

3. Діагноз м'язової дистрофії Дюшенна ставиться на підставі:

A. Визначення концентрації Na^+ і Cl^- у поті
B. Характерної неврологічної симптоматики і визначення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові
C. Результатів гістологічного дослідження
D. Характерного фенотипу і визначення рівня глікозаміногліканів у сечі хворого
E. Генеалогічного дослідження і визначення концентрації амінокислот у сечі й крові хворого

4. Для діагностики синдрому фрагільної Х-хромосоми використовують такі методи:

A. Синдромологічна діагностика, каріотипування
B. Синдромологічна діагностика, біохімічні методи, ДНК-діагностика
C. Генеалогічний метод, портретна діагностика
D. Каріотипування, ДНК-діагностика, синдромологічна діагностика
E. Синдромологічна діагностика, біохімічний метод, каріотипування

Завдання 2. Розв'яжіть ситуаційні задачі:

1. У хлопчика 15 років гіпотрихоз, олігодонтія, шилоподібні зуби, суха шкіра, гіперкератоз долонь. Ваш діагноз?

2. До медико-генетичного центру звернулася сім'я у зв'язку з розумовою відсталістю у двох синів. У сім'ї також дві здорові дівчинки. У хлопчиків подовжене обличчя, макротія, макроорхідизм. Який діагноз є найвірогіднішим?

3. У хлопчика 14 років високий зріст, астенічна статура, гіперрухливість суглобів, лійкоподібна груднина, спонтанний пневмоторакс, підвищена екскреція оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею. Каріотип 46,XY. Ваш діагноз?

Завдання 3. Вкажіть, які з перерахованих генетичних термінів найкраще визначають наведені клінічні ситуації:

Клінічні ситуації	Генетичні терміни
1. У чоловіка немає ретинобластоми (автосомно-домінантна хвороба). Проте його батько і дві дочки хворі 2. При бульозному епідермолізі (бульозні зміни шкіри і слизових) описані автосомно-домінантні й автосомно-рецесивні форми 3. Фенілкетонурія в більшості випадків обумовлена мутацією гена фенілаланін-4-гідроксилази. У гені описано більше 250 мутацій, які обумовлюють розвиток захворювання 4. В сім'ї у батька типова ектродактилія з ураженням тільки правої кисті (кисть має форму «клішні рака»), у дочки уражені чотири кінцівки 5. Три різні захворювання (спінально-бульбарна аміотрофія Кеннеді, синдром тестикулярної фемінізації і одна з форм безплідності у чоловіків) обумовлені різними мутаціями одного і того ж гена – гена, що кодує рецептор до андрогенів (Xq11.2-q12)	A. Локусна гетерогенність B. Варіювальна експресивність C. Неповна пенетрантність D. Алельна гетерогенність E. Алельні серії

Завдання 4. Складіть план обстеження хворого з найбільш поширеними моногенними хворобами автосомно-домінантного типу успадкування.

Основна література:

1. Медична генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. Одеса: Одес. Держ. Мед. Ун-т, 2005. С. 51-72.
2. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О. Я. Гречаніної, проф. Р. В. Богатирьової, проф. О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
3. Клиническая генетика. Учебное пособие к практическим занятиям / Бажора Ю. И., Шевеленкова А. В., Живац З. Н. и др. Одеса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. С. 36-50.

Додаткова:

1. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика**.** 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. 592 с.
2. Медицинская генетика: Учебник / Кол. Авт.; под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Е.Я. Гречаниной, проф. Р.В. Богатыревой, проф. А.П. Волосова. К.: ВСИ «Медицина», 2010. - 552 с.

Практичне заняття № 5

«МОНОГЕННІ ХВОРОБИ З АУТОСОМНО-РЕЦЕСИВНИМ ТИПОМ УСПАДКУВАННЯ. СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ»

Цілі заняття:

Загальні цілі: знати етіологію, патогенез, класифікацію, принципи діагностики та лікування моногенних хвороб.

Виховні цілі:

- сприяти формуванню профілактичного мислення майбутнього лікаря
- звернути увагу на деонтологічні аспекти, які виникають при медико-генетичному консультуванні родини у зв'язку із рецесивною моногенною патологією

3.3. Конкретні цілі:

знати:

- *особливості аутосомно-рецесивного типу успадкування;*
- *загальні симптоми спадкових хвороб обміну, принципи діагностики клініку, генетику, діагностику фенілкетонурії, муковісцідозу, гіпотиреозу, адрено-генітального синдрому*
- *етіологію лізосомних хвороб накопичення, особливості клініки і приклади*
- *загальні принципи діагностики і лікування спадкових хвороб обміну, реабілітації і соціальної адаптації хворих.*

вміти:

- *виявити при зборі анамнезу та обстеженні хворого симптоми спадкового порушення обміну речовин, а також проаналізувати результати обстеження хворого на муковісцидоз і фенілкетонурію.*

Зміст теми.

Ознаки аутосомно-рецесивних захворювань виявляються фенотипічно тільки в гомозиготному стані. Хворі мають генотип ***аа,*** здорові – ***АА*** або ***Аа***.

Для аутосомно-рецесивних захворювань характерне таке:

1. Звичайно батьки хворої дитини здорові і прослідкувати передачу захворювання з покоління в покоління неможливо.
2. З рівним ступенем вірогідності хворіють чоловіки і жінки.
3. Діти з рідкісними захворюваннями народжуються частіше в споріднених браках або у відносно невеликих ізольованих популяціях.
3. Як правило, спостерігається повна пенетрантність гена і варіююча експресивність.
4. Ризик народження хворої дитини в сім'ї залежить від генотипу батьків. Здорові батьки хворої дитини є гетерозиготними носіями патологічного гена (***Аа***). Ризик народження хворої дитини в такій сім'ї становить 25 % при кожній вагітності. Якщо один із батьків страждає на аутосомно-рецесивне захворювання (***аа***), а другий здоровий (***АА***), то всі діти здорові, але є гетерозиготними носіями рецесивного патологічного гена.

Серед захворювань з таким типом успадкування є природжені вади розвитку, спадкові хвороби обміну, різні спадкові форми глухонімоти, сліпоти, нервово-м'язові захворювання та ін.

Приклади ***аутосомно-рецесивних вад розвитку*** – анофтальмія, мікроцефалія, голопрозенцефалія.

Спадкові хвороби обміну речовин (СХО) – найчисленніша група аутосомно-рецесивних захворювань. Більшість – ферментопатії, тому що пов'язані з мутацією генів, що кодують ферменти, можуть бути пов'язані також з порушенням структури клітинних рецепторів і каналів, транспортних білків, імунного захисту, системи виділення кінцевих продуктів метаболізму. При ферментопатіях у гетерозигот синтезується до 50 % ферменту і цього достатньо для забезпечення функції, тому більшість ферментопатій успадковується як рецесивні захворювання (аутосомно-рецесивні або зчеплені з Х-хромосомою). СХО, що пов'язані з порушенням будови структурних білків, можуть бути рецесивними і домінантними. Існують різноманітні класифікації СХО – за типом спадкування, за характером метаболічних порушень, за клінічними проявами та ін., але жодна з них не є вичерпною.

Так, за принципом провідних порушень обміну речовин, виділяють такі типи:

1. Порушення обміну амінокислот (аміноацидурії) – фенілкетонурія, гомоцистенурія, альбінізм, алкаптонурія та ін.
2. Порушення обміну вуглеводів – галактоземія, глікогенози та ін.
3. Порушення обміну ліпідів – ліпідози плазматичні (сімейна гіперхолестеринемія) і ліпідози клітинні – гангліозидози (хвороба Тея-Сакса), цереброзидози (хвороба Гоше)…
4. Порушення обміну пуринів і піримідинів – синдром Леша-Ніхана, окремі форми подагри та ін.
5. Порушення обміну амонієвих сполук – дефіцит орнітинтранскарбамілази, гіпераргінінемія.
6. Порушення обміну порфіринів – гостра інтермітуюча порфірія та ін.
7. Порушення білірубінового обміну – синдроми Дубіна-Джонсона, Кріглера-Найяра ...
8. Порушення обміну органічних кислот (органічні ацидемії) – пропіонова, метилмалонова, ізовалеріанова ацидемії.
9. Порушення обміну металів – хвороба Вільсона-Коновалова (обмін міді), гемохроматоз (обмін заліза) та ін.
10. Порушення синтезу гормонів – гіпотиреоз, природжена гіперплазія надниркових залоз.
11. Спадкові хвороби обміну сполучної тканини – мукополісахаридози, хвороба Марфана, синдром Елерса-Данло та ін.
12. Порушення транспорту хлоридів – муковісцидоз.
13. СХО транспортних систем нирок (тубулопатії) – цистинурія, вітамін-Д-резистентний рахіт та ін.
14. Спадкові гемоглобінопатії.
15. Лізосомні хвороби накопичення – мукополісахаридози, сфінголіпідози.
16. Пероксисомні хвороби – хвороба Цельвегера.
17. Мітохондріальні хвороби.
18. Спадкові імунодефіцитні стани (СХО лейкоцитів і лімфоцитів).
19. СХО еритрону – гемолітичні анемії, недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та ін.
20. СХО шлунково-кишкового тракту – синдром мальабсорбції при недостатності дисахаридаз та ін.

За клінічними проявами СХО можуть бути підрозділені таким чином:

— нейро-м'язові;
— ендокринопатії;
— печінкові;
— сполучної тканини;
— кишкові (синдром порушеного кишкового всмоктування);

— еритроцитарні (гемоглобінопатії);
— імунодефіцити;
— репарації ДНК;
— лізосомні – хвороби накопичення;
— мітохондріальні;
— пероксисомні.

Патогенез ферментопатій складається з кількох ланок. У разі відсутності або зниженні активності ферменту, що перетворює речовину А на В, спостерігається:

1. Накопичення субстрату А. Надлишок субстрату виявляється в крові, сечі або накопичується в клітинах і тканинах.

2. Збільшення кількості інших метаболітів субстрату А (метаболіти D, E), і поява його аномальних метаболітів, які також можуть виявлятися в сечі і крові.

3. Брак нормального метаболіту В і його похідних (С).

4. Порушення в суміжних метаболічних шляхах через зміну концентрацій речовин А і В (в даному випадку — порушення реакції F–G)

Залежно від того, на якому етапі блокується метаболічний шлях, можливий розвиток різних спадкових хвороб обміну.

Діагностика СХО за клінічними ознаками складна, оскільки клінічна картина спадкових хвороб обміну поліморфна і перекривається. Точний діагноз СХО можна встановити за допомогою лабораторних методів (скринінгові біохімічні з подальшим уточненням діагнозу). Однак при різних спадкових порушеннях метаболізму є загальні симптоми, які дозволяють запідозрити цю групу захворювань. Це такі симптоми.

Загальні симптоми спадкових порушень обміну речовин.

А) ***Дані анамнезу***

1. У сімейному анамнезі *смерть дітей в ранньому віці*.

2. *Нормальний перебіг* цієї *вагітності*. Діти, як правило, народжуються доношеними і здоровими. Це пов’язано з компенсацією дефекту ферментними системами матері.

3. Відмітною особливістю СХО служить *наявність безсимптомного періоду* (залежно від захворювання від 2–3 днів до кількох років). Це пов’язано з поступовим накопиченням патологічних змін і їх фенотипічним проявом після перевищення певного порогового рівня.

Б) ***Клінічні ознаки***

1. *Ознаки ураження нервової системи*. Судоми неясного генезу, епізоди непритомності та інша неврологічна симптоматика (млявість, дратівливість, гіпо- і гіпертонус м’язів, мляве смоктання та ін.) спостерігаються при аміноацидуріях, порушенні обміну органічних кислот. Можуть зустрічатися атетози, атаксія та ін. неврологічна симптоматика.

2. *Затримка психомоторного розвитку* у дітей раннього віку, розумова відсталість у старших характерні для аміноацидурій (фенілкетонурії), хвороб накопичення (мукополісахаридозів), для гіпотиреозу, порушення обміну вуглеводів (галактоземії) та ін. Для хвороб накопичення характерна втрата набутих навичок.

3. *Рецидивуючі напади блювання*, *діарея*, порушення прибавки маси. Блювання і ацидоз після початку годування грудним молоком або молочними сумішами можуть вказувати на порушення метаболізму амінокислот або вуглеводів (галактоземія). Диспептичні розлади можуть з’являтися після введення нового продукту харчування.

4. *Незвичайний запах сечі і поту*. Ця ознака характерна для аміноацидурій і пов’язана з виведенням із сечею і потом аномальних метаболітів:

Таблиця

Незвичайний запах сечі при спадкових хворобах обміну

Природжені порушення метаболізму	Запах сечі
Фенілкетонурія	Мишачий запах
Хвороба кленового сиропу (лейциноз) (порушення обміну лейцину, ізолейцину, валіну)	Запах кленового сиропу
Тирозинемія	Згірклий рибний або капустяний («киплячої капусти»)
Ізовалеріанова ацидемія (з лейцину утворюється замість 3-метилкратонової ізовалеріанова кислота)	Запах пітних ніг або сиру
Мальабсорбція метіоніну	Капустяний або прокислого пива
β-метилкротонілгліцинурія	Котячої сечі
Цистінурія, гомоцистінурія	Сернистий

5. *Незвичайний колір сечі*. Наприклад, при алкаптонурії сеча темніє при стоянні, при порфірії сеча червона або коричнева; при спадкових дефектах транспорту триптофана – блакитна; при метгемоглобінурії – коричнева; при ліпідурії – молочно-біла.

6. *Зміни волосся і шкіри* – схильність до попрілостей, дерматитів, порушення пігментації.

7. *Гепато- і спленомегалія* можлива при хворобах накопичення (глікогенози), коли метаболіти відкладаються в клітинах печінки і селезінки.

8. *Відставання в зрості* характерне для муковісцидозу та інших порушень обміну речовин, деформація скелета (мукополісахаридози).

9. *Катаракта* – один з симптомів галактоземії, мукополісахаридозу.

10. *Приглухуватість* (мукополісахаридоз).

В) ***Лабораторні показники***

1. *Ацидоз* з аніонним провалом розвивається при аміноацидуріях.

2. *Гіперамоніємія* звичайно пов’язана з порушеннями обміну сечовини і органічних кислот.

3. Стійкі відхилення від норми інших показників — *гіпоглікемія, кетонурія*, позитивна реакція сечі на редукуючі речовини, *гіпербілірубінемія*.

Таблиця

Зміни лабораторних показників при СХО

Зміни лабораторних показників	Спадкові хвороби обміну
Ацидоз з аніонним провалом	Аміноацидурії
Гіпоглікемія	Порушення вуглеводного обміну, органічні ацидемії, лейциноз
Гіперамоніємія	Органічні ацидемії, порушення синтезу сечовини
Редукуючі речовини в сечі	Галактоземія, фруктоземія

Остаточний діагноз СХО можна встановити за допомогою лабораторних методів.

Хвороби накопичення

Це група ферментопатій, при яких порушується катаболізм високомолекулярних сполук. Макромолекули, що в результаті не розщепилися, відкладаються в клітинах і міжклітинній речовині різних тканин і органів, порушуючи їх функцію. У тому випадку, коли порушення катаболізму обумовлене мутаціями генів ферментів лізосом, хвороби

називають лізосомними. Хвороби накопичення характеризуються прогредієнтним перебігом, великою тяжкістю, швидкою інвалідизацією і ранньою смертю.

Хвороби накопичення класифікуються залежно від акумульованих макромолекул. До хвороб накопичення належать мукополісахаридози (порушення обміну глікозаміногліканів), глікогенози (порушення катаболізму глікогену) і сфінголіпідози (порушення обміну сфінголіпідів).

Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

1.Вкажіть ймовірність народження хворої дитини у подружжя, які мають дитину хвору на фенілкетонурію:
А) 50%;
Б) близький 0%;
В) 75%;
Г) 25%.

2. Які захворювання можна діагностувати за допомогою методів ДНК-діагностики:
А) адреногенітальний синдром;
Б) синдром Марфана;
В) фенілкетонурія;
Г) серпоподібно-клітинна анемія.

3. Імовірність народження хворої дитини в сім'ї, в якій мати хвора на фенілкетонурію, а батько є гетерозиготних носієм гена фенілкетонурії, становить приблизно:
А) 0%;
Б) 25%;
В) 50%;
Г) 75%.

4. Імовірність народження хворої дитини в сім'ї, в якій мати хвора на муковісцидоз, а батько гомозигота за домінантним алелем, становить:
А) 50%;
Б) 0%;
В) 25%;
Г) 100%.

5. Імовірність народження хворої дитини в сім'ї, в якій обоє батьків є гомозиготами за геном фенілкетонурії становить:

А) 25%;
Б) 50%.
В) 0%;
Г) 100%;

6. До медико-генетичного центру звернулися двоє здорових молодих батьків, перша дитина яких народилася з муковісцидозом. Найвірогідніший висновок лікаря-генетика про ризик народження іншої хворої дитини:
А. Практично 0 %, оскільки це є результатом нової мутації.
Б. 25 %.
В. 50 %.
Г. 50 % всіх синів.

7. Назвіть тип успадкування муковісцидозу (кістофіброзу підшлункової залози):
А. Аутосомно-рецесивний.
Б. Аутосомно-домінантний.
В. Зчеплений з Х-хромосомою рецесивний.
Г. Зчеплений з Х-хромосомою домінантний.
Д. Мультифакторіальный.

8. Для природжених порушень обміну речовин (ферментопатій) характерні всі клінічні ознаки, окрім:

А. Незвичний запах сечі і поту.
Б. Сонливість, загальмованість, блювання у дитини раннього віку.
В. Затримка розумового розвитку.
Г. Множинні вади розвитку
Д. Судоми.

Питання для самоконтролю

1. Дайте загальну характеристику моногенних захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкування.
2. Опишіть аутосомно-рецесивні вади розвитку – анофтальмію, мікроцефалію, голопрозенцефалію.
3. Наведіть сучасну класифікацію спадкових хвороб обміну. Загальні симптоми СХО.
4. Спадкові хвороби обміну амінокислот. Фенілкетонурія. Частота у популяції, клінічні форми й варіанти, типи мутацій, патогенез, типова клінічна картина, параклінічні та лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.
5. Спадкові хвороби обміну вуглеводів: галактоземія, глікогенози.
6. Що таке лізосомні хвороби накопичення? Приклади.
7. Принципи діагностики спадкових хвороб обміну. Біохімічний метод. Показання до біохімічного дослідження для діагностики спадкових захворювань.
8. Принципи лікування спадкових хвороб обміну: Симптоматична і патогенетична терапія. Генно-інженерні підходи до лікування спадкових хвороб.
9. Принципи пренатальної діагностики спадкових хвороб обміну. Медико-генетичне консультування.
10. Загальна характеристика і класифікація мітохондріальних хвороб. Приклади мітохондріальних захворювань. Принципи діагностики та лікування.

ПРАКТИЧНІ АУДИТОРНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1: Оберіть одну правильну відповідь.

1. До хвороб накопичення належить:

A. Фенілкетонурія.
B. Муковісцидоз.
C. Гіпотиреоз.
D. Мукополісахаридоз.
E. Адрено-генітальний синдром.

2. З якою частотою народжуються діти з муковісцидозом:

A. 1:70;
B. 1:1600;
C. 1:6800;
D. 1:20000.

3. Дія мутантного гена моногенного захворювання проявляється:

A. тільки клінічними симптомами;
B. на клінічному, біохімічному і клітинному рівнях;
C. тільки на певних етапах обміну речовин;
D. тільки на клітинному рівні.

4. Муковісцидоз діагностується на підставі:

A. біохімічного аналізу сечі і крові;
B. даних огляду окулістом, кардіологом і параклінічних методів дослідження;
C. клінічних симптомів, дослідження концентрації іонів Na^+ і Cl^- в поті;
D. характерних клінічних симптомів, даних електроміографії та визначення рівня креатинфосфокінази в сироватці.

5. З перших тижнів життя клінічно маніфестує:

A. Фенілкетонурія.
B. Галактоземія.
C. Мукополісахаридоз.
D. Сфінголіпідоз.
E. Хвороба Вільсона-Коновалова.

6. Фенілкетонурія – одне з вроджених порушень обміну амінокислот. Яке твердження справедливе для захворювання?

A. Це аутосомно-домінантне захворювання
B. Характерна гіперпігментація.
C. Раннє призначення дієти (на першому місяці життя) дозволяє запобігти затримку розумового розвитку.
D. Часто спостерігаються природжені вади розвитку.
E. Перші симптоми захворювання виявляються в першу добу після народження.

7. У новонародженої дівчинки гермафродитизм (гіпертрофія клітора), блювання, дегідратація, гіперкаліємія і гіпонартіємія. Для якого спадкового захворювання характерний такий симптомокомплекс?

A. Ахондроплазії.
B. Ектродактилії.
C. Синдрому Дауна.
D. Синдрому Шерешевського-Тернера.
E. Адрено-генітального синдрому

8. Прогресуюча вірилізація, прискорений соматичний розвиток, підвищений рівень гормонів кори надниркових залоз характерні для:

A. Муковісцидозу.
B. Адрено-генітального синдрому.
C. Синдрому Клайнфельтера.
D. Синдрому Марфана.
E. Акроцефалосиндактилії.

9. Грубі риси обличчя, кіфосколіоз, деформація грудини, тугорухливість суглобів, катаракта, підвищення екскреції глікозаміногліканів з сечею характерні для:

A. Мукополісахаридозу.
B Ахондроплазії.
C. Синдрому фрагільної Х-хромосоми.
D. Фенілкетонурії.
E. Нейрофіброматозу.

10. У чоловіка безплідність, азооспермія. При якому моногенному захворюванні може бути така симптоматика?

A. Фенілкетонурія.
B. Муковісцидоз.
C. Мукополісахаридоз.
D. М'язова дистрофія Дюшенна.
E. Глікогенози.

11. У дитини рецидивуюча пневмонія, рясне смердюче випорожнення, затримка росту. Цей симптомокомплекс характерний для:

A. Фенілкетонурії.
B. Муковісцидозу.
C. Гіпотиреозу.
D. Адрено-генітального синдрому.
E. Синдрому Марфана.

12. У блакитноокої, світловолосої дівчинки 9 міс мишачий запах сечі і поту, затримка психомоторного розвитку. Для цього захворювання найбільш характерно:
A. Висока концентрація хлоридів в поті.
B. Висока концентрація оксипроліну в сечі.
C. Висока концентрація глікозаміногліканів.
D. Позитивний тест з трихлорним залізом.
E. Редукуючі речовини в сечі.

При виконанні роботи використовувати таблицю прикладів СХО:

Назва захворювання (№ OMIM)	Частота	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
Порушення обміну амінокислот			
Фенілкетонурія – порушення обміну амінокислоти фенілаланіну (261600)	1:8000 1:10000	12q24.1	Підвищена збудливість, гіперрефлексія, підвищений тонус м'язів, «мишачий запах». Пізніше розумова відсталість, вторинна мікроцефалія, зменшення пігментації шкіри, волосся, радужки. При ранньому призначенні дієти нормальний розвиток
Порушення обміну вуглеводів			
А) Дефекти ферментів, що розщеплюють моносахариди і дисахариди			
Галактоземія – порушення обміну моносахариду галактози (230400)	1:35000 1:150000	9p13	Поява перших симптомів після прийому молока. Відставання психомоторного розвитку, катаракта, гепатомегалія, жовтяниця. Галактозурія. При ранньому призначенні дієти (спеціальні суміші без лактози) нормальний розвиток
Б) Дефекти ферментів, що розщеплюють полісахариди			
Мукополісахаридози – порушення катаболізму глікозаміногліканів (ГАГ), хвороба накопичення. Описано 14 типів з підтипами (АР і один ХР).		4p16, 7q21 3p21, 12q14 Xq28 і ін.	Ураження ЦНС і сполучної тканини. Ураження скелета (тугорухливість і деформації суглобів, деформації хребта, відставання в рості), відкладення ГАГ в печінці, селезінці, міокарді. Ураження ЦНС (зниження інтелекту), очей (катаракта), слуху (туговухість), серцево-судинної системи (кардіомегалія, ураження клапанів). Грубі риси обличчя.
Глікогенози – порушення катаболізму глікогену, хвороба накопичення. Описано 11 типів.		1p21, 3p12 17q21, Xq24 і ін.	Відкладення глікогену в різних тканинах. Відставання в рості, гепатомегалія, гіпоглікемія, м'язова гіпотонія, кардіомегалія, «ляльковe обличчя»
Порушення обміну ліпідів			
Сімейна гіперхолестеринемія – порушення синтезу рецептора до ЛПНГ. АД тип спадкування. (143890)	Aa 1:200 1:500 AA 1: 106	19p13.2	Ранній атеросклероз, інфаркти, інсульти, ксантоми на шкірі, в сухожиллях. У гомозигот (АА) тяжча форма, ніж у гетерозигот (Аа)

GM_2-гангліозидоз (хвороба **Тея-Сакса**) – порушення катаболізму гангліозидів. Хвороба накопичення (272800)	1:5000 серед євреїв-ашкеназі	15q23-q24	З 4–5 міс. Відставання в психомоторному розвитку, симптом «вишневої кісточки» на очному дні. Сліпота, глухота, ідіотія. Смерть в 3–4 роки. Дефіцит гексозамінідази А в сироватці крові і тканинах
Порушення транспорту хлоридів			
Муковісцидоз (кістофіброз) – порушення транспорту хлоридів в клітини, виділення густого слизу (219700)	1:1600	7q31.2	Рецидивуючі пневмонії, порушення виділення ферментів підшлункової залози, порушення всмоктування в кишечнику. У чоловіків безплідність. Підвищення концентрації Na^+ і Cl^- в поті
Порушення синтезу гормонів			
Гіпотиреоз – різнорідна за причинами група захворювань (274400)	1:3500 1:4000	19p13.2-p12	Різке відставання в психомоторному розвитку, характерний зовнішній вигляд (коротка шия, широкий ніс, запале перенісся, вузькі очні щілини, набряки повік, макроглосія, рідке волосся). Тривала жовтяниця, грубий голос, брадикардія, гіпотермія. Зниження рівня тироксину, підвищення ТТГ. *При своєчасному лікуванні хороший ефект.*
Адреногенітальний синдром – (природжена гіперплазія надниркових залоз) — порушення біосинтезу стероїдних гормонів. Описано 5 типів, в 90 % –дефіцит 21-гідроксилази	1:5000	6p	*Сільвтрачаюча форма* обумовлена дефіцитом мінералокортикоїдів. Симптоми: блювання, тахікардія, сонливість, дегідратація, гіпонатріємія, гіперкаліємія, ацидоз. *Вірильна форма* у дівчаток виявляється маскулінізацією статевих органів (гіпертрофія клітора, зрощення губно-мошонкових складок), у хлопчиків з 5–7 років передчасне статеве дозрівання. *Замісна терапія гормонами дає хороший ефект*

Завдання 2. Розв’яжіть ситуаційні задачі:

1. У 6-річної дівчинки з відставанням в розвитку, деформованою грудною кліткою, асиметричним тулубом, кіфосколіозом, скафоцефалією, гепатоспленомегалією, жорстким волоссям встановлено попередній діагноз мукополісахаридоз. Які дослідження будуть найбільш інформативними для уточнення діагнозу?

2. Дівчинка від 3-ї вагітності народилася доношеною з помітною жовтяницею шкіри та слизових оболонок. Навколоплідні води забарвлені в жовто-зелений колір. Запідозрена гемолітична хвороба новонароджених. Що підтвердить діагноз найбільш імовірно?

3. Дитина народилася від 1-ї вагітності в гестаційний термін 42 тижні з масою тіла 4300 г. Під час огляду відзначається великий живіт і пупкова грижа. Обличчя пастозне, очі маленькі, перенісся широке, плескате, макроглоссія, губи товсті. Низький тембр

голосу. Шкіра суха, жовтушна, лущиться, холодна на дотик. ЧСС – 120 в хв. Яке захворювання можна запідозрити?

4. Новонародженого госпіталізовано з блювотою і явищами дегідратації. При огляді стан дитини стабільний, мінімальна гіперпігментація навколо сосків. Концентрація натрію та калію в сироватці – 120 ммоль/л і 9 ммоль/л відповідно. (Норма натрію – 136-145 ммоль/л, калію – 3,5-5,0 ммоль/л). Ваш діагноз:

Завдання 3. Зіставте симптомокомплекси з моногенними хворобами.

Назви моногенних хвороб	Симптомокомплекси
А. Синдром фрагільної Х-хромосоми. Б. Фенілкетонурія. В. Нейрофіброматоз. Г. Синдром Марфана. Д. Адреногенітальний синдром. Е. Муковісцидоз. Ж. Ахондроплазія. З. Мукополісахаридоз.	1. Підвивих кришталика, гіперрухомість суглобів, деформація грудини, високий зріст, арахнодактилія 2. Розумова відсталість, макроорхідізм, довге обличчя, високе чоло, масивне підборіддя, відстовбурчені вуха. 3.Гермафродітна будова зовнішніх статевих органів, блювота, дегідратація. 4. Множинні пігментні плями на шкірі; пухлини шкірні, підшкірні і по ходу нервів, сколіоз, гліоми зорових нервів. 5. Відставання в психомоторному розвитку, мікроцефалія, мишиний запах. 6. Рецидивуючі хронічні пневмонії, порушення функції підшлункової залози, мальабсорбція, рясний смердючий стілець. 7. Затримка росту, грубі риси обличчя, кіфосколіоз, деформація грудини, катаракта, підвищена екскреція глікозаміногліканів з сечею. 8. Карликовість, вкорочення проксимальних відділів кінцівок, поперековий лордоз, варусна деформація нижник кінцівок, ізодактилія, кисть у формі тризуба.

Завдання 4. Скласти план обстеження хворого з найбільш поширеними спадковими хворобами обміну.

Основна література:

1. Медична генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. Одеса: Одес. Держ. Мед. Ун-т, 2005. С. 51-72.
2. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О. Я. Гречаніної, проф. Р. В. Богатирьової, проф. О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
3. Клиническая генетика. Учебное пособие к практическим занятиям / Бажора Ю. И., Шевеленкова А. В., Живац З. Н. и др. Одеса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. С. 36-50.

Додаткова:

1. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика**.** 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. 592 с.

2. Медицинская генетика: Учебник / Кол. Авт.; под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Е.Я.Гречаниной, проф. Р.В.Богатыревой, проф. А.П.Волосова. К.: ВСИ «Медицина», 2010. - 552 с.

Практичне заняття № 6

«МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ»

Цілі заняття:

Загальні цілі: Засвоїти показання до біохімічної, цитогенетичної і молекулярно-генетичної діагностики.

Виховні цілі: вміти пояснити хворому або батькам необхідність своєчасної і точної діагностики спадкового захворювання.

Конкретні цілі:

знати:

- *методи медичної генетики, які використовують для діагностики спадкових хвороб;*
- *показання і етапи біохімічної діагностики спадкових хвороб;*
- *захворювання, що підлягають масовому скринінгу у новонароджених, принципи організації скринуючих програм;*
- *основні цитогенетичні методи, показання до проведення цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних досліджень;*
- *показання до молекулярно-генетичних досліджень, принципи молекулярно-генетичної діагностики; метод ПЛР, як базовий метод молекулярної діагностики.*

вміти:

- *при аналізі фенотипу хворого вміти визначити показання до біохімічного або цитогенетичного дослідження.*

Доаудиторна самостійна підготовка

Зміст теми

До спеціальних генетичних методів належать: синдромологічний аналіз, генеалогічний, цитогенетичні, молекулярно-генетичні, біохімічні і дерматогліфічні методи.

Синдромологічний аналіз (Портретна діагностика)

Синдромологічний аналіз – це аналіз фенотипу хворого (мікроаномалій, вад розвитку та інших симптомів) з метою виявлення стійкого поєднання ознак для встановлення діагнозу. При аналізі фенотипу хворого особливу увагу звертають на мікроаномалії і вади розвитку. Мікроаномалії (до 6) можуть зустрічатися у здорових людей, але для хворих зі спадковою патологією характерна їх більша кількість і специфічне поєднання. Синдромологічний аналіз фенотипу хворого є основним для діагностики найбільш поширених моногенних хвороб і синдромів, що виявляються вадами розвитку, – ахондроплазії, синдрому Апера, синдрому Франческетті та інших. Синдромологічний аналіз — важливий допоміжний метод в діагностиці спадкових хвороб сполучної тканини (синдроми Марфана, Елерса-Данло), деяких хвороб накопичення («грубе обличчя» у хворих з мукополісахаридозом та інших СХО). Цей метод є допоміжним в діагностиці хромосомних хвороб. Для уточнення діагнозу спадкової патології широко використовуються атласи спадкових синдромів.

Використання комп'ютерних діагностичних програм і баз даних

Є різні діагностичні програми (переважно, коммерційні), які можна знайти у мережі Інтернет. Однією з найкращих англомовних вважається програма "Possum" (The London Date Bases), яка містить описи спадкових захворювань з портретами хворих. Спеціальні комп'ютерні діагностичні програми використовуються для аналізу результатів цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень, пренатальної діагностики (аналіз результатів біохімічного і ультразвукового скринінгу і розрахунку індивідуального генетичного ризику). У США створений і щодня поповнюється електронний каталог генів і моногенних хвороб В. Мак-Кьюсика «On-line Mendelian Inheritance in Man — OMIM» http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

Цитогенетичні методи базуються на вивченні каріотипу людини, до них належать:

1) каріотипування;
2) молекулярно-цитогенетичні методи;
3) визначення статевого хроматину.

Показання до цитогенетичної діагностики:

1. Підозра на хромосомну хворобу за клінічною симптоматикою (для підтвердження діагнозу).
2. Діти з множинними природженими вадами розвитку і їхні батьки.
3. Діти із затримкою психомоторного розвитку і їхні батьки.
4. Діти із затримкою і аномаліями статевого розвитку.
5. Подружні пари, у яких спостерігається невиношування вагітності (більше двох спонтанних абортів) або інші репродуктивні втрати.
6. Подружні пари з обтяженим анамнезом (мертвонародження, наявність дитини з природженими вадами розвитку або хромосомною хворобою, виявлення хромосомної патології у членів сім'ї).
7. Безплідні подружні пари або порушення репродуктивних функцій у жінок або чоловіків.
8. Донори статевих клітин, які звернулися в центр штучного запліднення.
9. Лейкоз (для диференціальної діагностики, оцінки ефективності лікування і прогнозу перебігу).
10. Оцінка мутагенних впливів (радіаційних або хімічних).

Метод каріотипування дозволяє вивчити каріотип в цілому (тобто кількість і структуру хромосом). Хромосоми людини вивчають на стадіях метафази і прометафази мітозу.

1) Вивчення ***метафазних*** хромосом (препарат має назву «метафазна пластинка»). Для діагностики більшості хромосомних хвороб метафазні пластинки виготовляють з лімфоцитів периферичної крові. Придатні також фібробласти шкіри, клітини червоного кісткового мозку. Для пренатальної діагностики культивують клітини амніотичної рідини, ворсин хоріона, плаценти, ембріональні тканини.

Метафазні пластинки з лімфоцитів периферичної крові (використовують венозну кров одержують таким чином. Кров (1–2 мл) вміщують в спеціальне живильне середовище з фітогемагглютиніном (який спричинює імунологічну трансформацію лейкоцитів і їхній поділ) в термостат на 48–72 год. За 2–3 год до кінця культивування додають колхіцин, який руйнує веретено поділу і зупиняє поділ клітини на стадії метафази. Потім клітини обробляють гіпотонічним розчином хлориду калію або цитрату натрію і клітинну суспензію фіксують і наносять на предметне скло. При висиханні фіксатора клітини і хромосоми міцно прикріпляються до скла. Препарат забарвлюють ядерними барвниками. При *рутинному* забарвленні препарат забарвлюють азур-еозином за Романовським-Гімзе; при цьому всі хромосоми забарвлюються рівномірно за всією довжиною. Рутинне забарвлення дозволяє підрахувати кількість хромосом, розподілити їх по групах і

виявити грубі хромосомні аберації. Для детальної характеристики аберацій використовуються різні способи *диференціального* фарбування: G-, R-, Q-, C-забарвлення.

1. Найбільш широко використовують G-забарвлення (від англ. Giemsa stain). Хромосоми перед забарвленням за Романовським-Гімзе заздалегідь обробляють протеазами (трипсином). Хромосоми після забарвлення стають смугастими: в них чергуються темні і світлі смуги. Зважають, що темні смуги (G-смуги) – ділянки гетерохроматину, а світлі (R-смуги) — еухроматину. Зазвичай в гаплоїдному наборі можна налічити до 400 сегментів, кожний сегмент містить близько 8 млн п. н. Розроблено форму представлення стилізованого ідеального каріотипу з типовим рисунком смуг що має назву «ідіограма».

2. R-забарвлення (від англ. reverse banding – зворотне забарвлення). Рисунок смуг зберігається, але їх колір змінюється на протилежний порівняно з G-забарвленням.

3. Q-забарвлення (від англ. quinacrine – квінакрин – один із флуоресцентних барвників) – історично перший метод, розроблений Касперсоном (Caspersson, 1968). При цьому методі хромосоми після забарвлення вивчають за допомогою люмінесцентного мікроскопа.

4. C-забарвлення (від англ. constitutive heterochromatin – конститутивний гетерохроматин). Препарати обробляють лугами, а потім забарвлюють за Романовським-Гімзе. При цьому добре забарвлюються центромери всіх хромосом, довге плече Y-хромосоми та інші ділянки, багаті на гетерохроматин.

У 1971 р. на Паризькій конференції було порівняно дані, одержані при різних методах диференціального забарвлення. Виявилося, що всі методи виявляють у принципі одні і ті самі структури, але кожен з них специфічний щодо певних хромосомних сегментів.

2) Вивчення ***прометафазних*** хромосом (диференціальне забарвлення з високою роздільною здатністю). Прометафазні хромосоми довші, ніж хромосоми на стадії метафази. При диференціальному забарвленні прометафазних хромосом можна розглянути від 550 до 850 сегментів. При цьому сегменти, спостережувані в метафазних хромосомах, можна підрозділити на субсегменти. Цей метод використовують для діагностики мікроделецій, мікродуплікацій і складних хромосомних аберацій.

Молекулярно-цитогенетичні методи поєднують традиційні цитогенетичні методики з молекулярно-генетичними технологіями. Основним є метод флюоресцентної гібридизації in situ (*FISH-метод*). Методика містить гібридизацію in situ (тобто на предметному склі) забарвлених флуоресцентними барвниками ДНК-зондів з метафазними або інтерфазними хромосомами. Зонд – це ділянка одноланцюжкової ДНК, комплементарна певній ділянці гена або хромосоми. Зондами можуть служити послідовності ДНК, виділені з геному штучним чином, синтезовані або клоновані за допомогою бактеріальних плазмід або іншими способами. Для FISH-методу зонди мітять біотином або дигоксигеніном, до яких потім приєднуються флуоресцентні барвники.

Метод містить такі етапи:

1. Готують препарат метафазних, прометафазних або інтерфазних хромосом.

2. Препарат обробляють лугами. При цьому відбувається денатурація ДНК, тобто розриваються водневі зв’язки між двома ланцюгами ДНК.

3. На скло капають ДНК-зонди. Зонди з’єднується з комплементарними послідовностями ДНК хромосом. Відбувається так звана гібридизація – з’єднання за принципом комплемен-тарності нуклеїнових кислот, виділених із різних джерел: ДНК пацієнта і ДНК зонда.

4. Препарат відмивають від надлишку зонда, обробляють флуоресцентними барвниками (які приєднуються до біотину або дигоксигеніну): родамін дає червоне світіння, флюоресцеїн ізотіоціанат – зелене світіння.

5. Препарат вивчають під люмінесцентним мікроскопом. Ділянки хромосом, де відбулася гібридизація і де знаходяться зонди, дають вищезазначене світіння.

У клінічній генетиці метод використовують для швидкої діагностики хромосомних хвороб, пов'язаних зі зміною кількості хромосом в інтерфазних ядрах, а також для діагностики мікроделецій, мікродуплікацій і складних хромосомних перебудов. Розроблено різні типи зондів: до певного локусу хромосоми, до теломерів, до різних локусів однієї і тієї ж хромосоми, до центромерів певних хромосом. Так, синтезовано зонди до центромерів 13, 18, 21, X і Y хромосом. Їх використовують для швидкої пренатальної діагностики найбільш розповсюджених хромосомних синдромів в інтерфазних клітинах ворсин хоріона або амніотичної рідини.

Ефективність різних цитогенетичних методів у діагностиці хромосомної патології

Основні цитогенетичні методи	Відсоток хромосомної патології, який може бути виявлений з використанням даної методики
Каріотипування з рутинним забарвленням	30 %
Методи диференціального забарвлення метафазних хромосом	60 %
Методи дослідження прометафазних хромосом (диференціальне забарвлення з високою роздільною здатністю)	75 %
Молекулярно-цитогенетичні методи (FISH-метод)	До 95–99 %

Визначення статевого хроматину **–** експрес-метод, що дозволяє визначити кількість статевих хромосом, але потребує подальшого каріотипування для підтвердження діагнозу.

X-статевий хроматин (тільця Барра). Одна із Х-хромосом жінок інактивується і спіралізується на 16–19-ту добу ембріонального розвитку, а друга залишається активною. Спіралізована Х-хромосома помітна в ядрах соматичних клітин у вигляді темної, добре забарвленої грудки. В епітеліальних клітинах (із слизової щоки) грудки статевого хроматину розташовуються під ядерною мембраною. У жінок статевий хроматин знаходять більше як у 20 % клітин, у чоловіків – в нормі відсутній. У нейтрофільних лейкоцитах тільця Барра мають вид барабанних паличок, які в нормі у жінок виявляються в 1–2 % лейкоцитів, а у чоловіків відсутні.

Метод використовують:

— для експрес-діагностики хромосомних хвороб, пов'язаних із зміною кількості Х-хромосом;

— як експрес-метод діагностики статі при гермафродитизмі;

— у судовій медицині для визначення статевої приналежності фрагментів трупа людини (тільця Барра добре зберігаються в хрящовій тканині).

Y-статевий хроматин **–** це інтенсивно флуоресціююча ділянка довгого плеча Y-хромосоми в інтерфазних ядрах. Його можна визначити в букальному зскрібку, лейкоцитах периферичної крові. Препарат забарвлюють флуоресцентним барвником акрихін-іпритом. Під люмінесцентним мікроскопом Y-хроматин виявляється в ядрі клітини як яскрава пляма діаметром 0,3–1,0 мкм. У чоловіків в нормі одна грудка Y-хроматину. Метод використовується для експрес-діагности синдрому полісомії Y.

Молекулярно-генетичні методи (методи ДНК-діагностики)

Це велика і різноманітна група методів, призначена для виявлення варіацій у структурі досліджуваної ділянки ДНК.

Показання до ДНК-діагностики:

1. Підтвердження клінічного діагнозу моногенного захворювання та уточнення типу мутації.

2. Пресимптоматична діагностика – коли клінічні ознаки захворювання з пізнім дебютом відсутні.

3. Виявлення гетерозиготних носіїв мутації у випадках аутосомно-рецесивних або зчеплених з Х-хромосомою захворювань

3. Пренатальна діагностика моногенних хвороб.

4. Діагностика преімплантаційна.

5. Виявлення генетичної схильності до мультифакторіальних захворювань.

6. Ідентифікації особи (геномна дактилоскопія) і встановлення споріднення в судовій медицині.

7. Діагностика онкологічних захворювань.

8. У клінічній фармакогенетиці для визначення типу метаболізму лікарських препаратів.

9. Діагностика інфекційних захворювань (виявлення ДНК або РНК збудника

10. Для визначення стійкості збудників інфекційних захворювань до антибіотиків. Формування стійкості пов'язане з мутаціями певних генів, які можна ідентифікувати.

11. У перспективі – для створення генетичного паспорта будь-якої людини.

Для молекулярно-генетичної діагностики використовують будь-які ядровмісні клітини.

— Для діагностики спадкового захворювання частіше беруть кров (лейкоцити), рідше змиви з порожнини рота, волосяні фолікули.

— Для пренатальної діагностики проводять хоріоцентез (отримання ворсинчастої оболонки – хоріона), плацентоцентез (отримання тканини плаценти), амніоцентез (отримання клітин з амніотичної рідини), кордоцентез (отримання пуповинної крові).

— Для доімплантаційної діагностики – бластомер або полярне тільце.

— У судовій медицині для ідентифікації особи – будь-які тканини (плями крові, шкіра, сперма тощо), для встановлення споріднення за допомогою методів дактилоскопії – кров.

— Для діагностики інфекційних захворювань – зскрібки з піхви, уретри, бронхолегеневі змиви, сироватку крові, культури збудників.

— Для діагностики онкологічних захворювань – червоний кістковий мозок тощо.

— Для діагностики мітохондріальних хвороб основним джерелом ДНК є біоптат м'язів.

***Етапи ДНК-діагностики з використанням полімеразної ланцюгової реакції* (ПЛР)**

Метод було розроблено в 1983 р. К. Мюллісом (США); за його розробку в 1993 р. йому було присуджено Нобелівську премію в галузі біології і медицини. Виділяють такі етапи: *виділення ДНК* (методами лізису клітин з подальшим очищенням від білкових компонентів) та власне *полімеразну ланцюгову реакцію*, яка дозволяє вибірково ампліфікувати (багатократно редуплікувати) необхідну ділянку ДНК в мільйони раз.

Необхідною умовою для проведення ПЛР є знання нуклеотидної послідовності ділянки ДНК, оскільки специфічний вибір цієї ділянки здійснюється шляхом гібридизації матричної ДНК з двома штучно синтезованими праймерами (олігонуклеотидні послідовності ДНК комплементарні 3'-кінцям ампліфікованої ділянки на змістовій і антизмістовій нитках ДНК); відстань між праймерами визначає довжину синтезованих фрагментів ДНК. По суті, метод ПЛР імітує природний процес редуплікації ДНК. До складу реакційного розчину вводять ДНК обстежуваної людини, чотири види нуклеотидів ДНК, а також термостабільну ДНК-полімеразу (Taq-полимеразу), яка зберігає свою активність при високій температурі (оптимум роботи – 72°С.). Фермент було виділено з бактерій гарячих джерел (T. aquaticus).

Проведення реакції здійснюється циклічно в спеціальній буферній суміші з певними концентраціями іонів калію, хлору, магнію і точним значенням pH. Цикл має ***три фази***:

1. Денатурація (суміш нагрівають до 90–95°С). ДНК переводиться в одноніткову форму.

2. Гібридизація (суміш охолоджують до 45–60°С), праймери з'єднуються з комплементарними ділянками ДНК.

3. Синтез (суміш знов нагрівають до 72°С): термостабільна ДНК-полімераза синтезує дочірній ланцюг ДНК від місця гібридизації праймера у напрямі 3'–5'. При цьому праймер включається до складу щойно синтезованої ділянки нуклеїнової кислоти. У подальших циклах щойно синтезовані молекули ДНК стають, у свою чергу, матрицею для аналогічного синтезу нових копій.

Суміш ставлять у спеціальний прилад – термоциклер, або ампліфікатор. У ньому автоматично відбувається зміна температур, необхідних для реакції. Якщо уявити собі, що в реакційній суміші знаходилася одна молекула ДНК з ділянкою, яку необхідно редуплікувати, то після першого циклу одержують 2 молекули, після другого циклу – 4 тощо. Кількість вказаних циклів в ПЛР становить зазвичай від 25 до 30. У результаті кількість копій ДНК збільшується в мільйони разів.

Аналіз одержаних результатів. Фрагменти з нормальною і мутантною послідовностями можуть відрізнятися за електрофоретичною рухливістю, тому часто проводиться електрофорез ампліфікованих фрагментів у гелі. Для ідентифікації ампліфікованих фрагментів можуть бути використані *методи секвенування*, а також *метод алель-специфічних олігонуклеотидів,* який грунтується на гібридизації ампліфікованих фрагментів ДНК з міченими олігонуклеотидами, комплементарними нормальній або мутантній послідовності ДНК. Прикладом такого підходу є застосування ДНК-чипів.

Модифікації ПЛР:

Мультиплексна (мультипраймерна) ПЛР – грунтується на одночасній ампліфікації в одній реакції кількох екзонів досліджуваного гена або кількох фрагментів різних генів, що дозволяє проводити експрес-скринінг найбільш частих мутацій в гені або виявляти водночас мутації в різних генах.

Алель-специфічна ампліфікація – грунтується на використанні різних праймерів, один з яких комплементарний нормальній, а другий – мутантній послідовності ДНК. В результаті такої реакції в розчині синтезується два різновиди ПЛР-продуктів –нормальні і мутантні, що розрізняються за своєю довжиною.

Метод сайт-спрямованої модифікації ампліфікованої ДНК – грунтується на використанні в ПЛР специфічного mismatch-праймера, відмінного від матричної послідовності на 1 нуклеотид. В результаті включення такого праймера до складу мутантного ПЛР-продукту в ньому утворюється штучно створений сайт рестрикції для однієї з рестриктаз, що дозволяє провести ДНК-діагностику за допомогою рестрикційного аналізу.

Існують способи проведення ПЛР, які дозволяють вивчати не тільки ДНК, але і РНК. Це важливо при дослідженні РНК-вмісних вірусів (ретровіруси, зокрема ВІЛ, вірус гепатиту С, грипу А тощо.), а також при аналізі експресії різних генів в організмі. Подібні методики зазвичай включають два етапи: зворотну транскрипцію і ПЛР на матриці одержаної ДНК.

ПЛР у реальному часі. Цей метод не потребує електрофорезу продуктів ампліфікації в агарозному або поліакриламідному гелі. Реєстрація наявності або відсутності продуктів ампліфікації може здійснюватися двома шляхами: реєстрацією флюоресценції продуктів ампліфікації або за характером температурних кривих етапу відпалу, які залежать від наявності або відсутності шуканої ДНК-мішені. Застосування ПЛР у реальному часі дозволяє значно заощадити час і скористатися перевагами «закритої системи», оскільки не потрібно відкривати пробірки з реакційною сумішшю (запобігання можливості

контамінації устаткування і матеріалів продуктами ампліфікації і виникнення хибнопозитивних результатів. Метод real-time PCR особливо перспективний при діагностиці вірусних і бактеріальних інфекцій.

Прямі і непрямі методи ДНК-діагностики:

1) Пряма ДНК-діагностика передбачає виявлення мутації в досліджуваному гені; для неї необхідно точно знати структуру гена (або конкретної ділянки гена з мутацією).

2) Непряма діагностика використовується при захворюваннях, коли ген картований, але будова гена, характер мутацій в ньому недостатньо з'ясовані. Суть непрямої ДНК-діагностики полягає в аналізі успадкування у хворих і здорових членів сім'ї поліморфних генетичних маркерів, зчеплених з геном хвороби (тобто які розташовані у сусідніх локусах в хромосомі і успадковуються зчеплено – за законом Моргана). В якості таких маркерів можуть бути сайти рестрикції для певних рестриктаз, поліморфізм мінісателітних і мікросателітних послідовностей.

Метод дерматогліфіки

Заснований на вивченні рисунка шкіри на пальцях, долонях і підошвах. Вивчення узорів на подушечках пальців називається дактилоскопією, на долонях – пальмоскопією, на підошвах – плантоскопією. Огляд згинальних складок проводять неозброєним оком. Папілярні лінії в грудному віці досліджують за допомогою 3- або 5-кратної лупи. У медич-ній генетиці метод використовується як допоміжний для діагностики хромосомних хвороб.

Особливості дерматогліфіки при хромосомних хворобах:

1) Чотирипальцева поперечна долонна складка.
2) Кілька дуг на пальцях рук.
3) Радіальні петлі на 1, 4 або 5 пальцях кисті.
4) Дистальний осьовий трирадіус, збільшення кута atd.
5) Аплазія підпальцевих трирадіусів.
6) Поперечна згинальна борозна на підошві.
7) Дуговий узор на полі I пальця підошви.

Біохімічні методи

Об'єктами біохімічної діагностики (переважно спадкових хвороб обміну речовин) можуть бути сеча, піт, плазма і сироватка крові, кров висушена на хроматографічному або фільтровальному папері, спинномозкова рідина, амніотична рідина, культура клітин.

Якщо специфічний дефект ферменту призводить до накопичення метаболітів з низькою молекулярною масою і високою проникністю, вони можуть виходити в міжклітинний простір. Низькомолекулярні метаболіти можуть бути ідентифіковані в плазмі крові або сечі за допомогою різних методик: інгібіція росту бактерій, тонкошарова хроматографія, газова хроматографія, рідинна хроматографія, спектрометрія тощо.

Якщо метаболіти мають велику молекулярну масу, вони накопичуються в клітинах, приводячи до збільшення органоїдів і появи вакуолей. Захворювання, пов'язані з порушенням катаболізму крупних молекул, діагностуються шляхом визначення активності ферментів в тканинах або клітинах.

Принципи біохімічної діагностики ґрунтуються на патогенезі ферментопатій. Вони можуть бути спрямовані на визначення:

1) надмірної кількості речовини, метаболізм якої порушений;
2) аномальних метаболітів в крові і сечі;
3) дефіциту нормальних метаболітів;
4) активності ферменту, що відповідає за метаболічний шлях.

Диференціальна діагностика ферментопатій за клінічною картиною, особливо у новонароджених і дітей раннього віку, утруднена, оскільки схожу клінічну картину

можуть мати різні ферментопатії. Це обумовило необхідність створення спеціальних тест-програм.

Біохімічну діагностику, як правило, проводять в два етапи: 1) первинна діагностика (скринінг); 2) уточнення діагнозу.

Скринінг може бути селективним або масовим.

Селективний біохімічний скринінг проводиться серед груп дітей і дорослих з клінічними ознаками спадкового дефекту обміну речовин. Йдеться про «просіювання» контингентів дітей або дорослих, серед яких можна з високою вірогідністю чекати хворих із спадковими хворобами обміну.

Показання для селективного скринінгу:

1) ЗПР у дітей раннього віку, розумова відсталість у дітей старшого віку;

2) неврологічні порушення (судоми, зниження м'язового тонусу, спастичні парези);

3) диспепсичні явища, непереносимість окремих продуктів і ліків;

4) порушення фізичного розвитку дітей (затримка маси та росту, деформація кісток т.);

5) інші симптоми ферментопатій (катаракта, порушення слуху, зору, специфічний колір і запах сечі, шкірні прояви тощо).

У селективних програмах можуть використовуватися якісні і напівкількісні методи, матеріал – сеча або кров. При підозрі на наявність спадкової патології обміну речовин у першу чергу проводиться сечовий скринінг. Для сечового скринінгу використовують 15-20 простих якісних реакції, які охоплюють максимально широкий круг метаболічних дефектів. Ці реакції спрямовані на виявлення метаболітів, що характерні для цілої групи захворювань

Приклади простих якісних експрес-тестів, що використовують для сечового скринінгу

Тест	Захворювання	Колір сечі
Проба Фелінга (тест з $FeCl_3$)	Фенілкетонурія Алкаптонурія Хвороба кленового сиропу	Темно-зелений Зелений, швидко зникаючий Колір хакі
Проба Легаля на кетонові тіла	Цукр. діабет, глікогеноз I, III, IV типу, хвороба кленового сиропу, мітохондріальні хвороби, порушення обміну органічних кислот	Червоний колір
Тест на кетокислоти з 2.4-динитрофеніл-гідразином	Фенілкетонурія, хвороба кленового сиропу, гістидинемія, транзиторна тирозилурія	Жовтий колір різної інтенсивності
Проба Бенедикта	Цукровий діабет, вроджена непереносимість лактози та фруктози, цистиноз, галактоземія, ниркова глюкозурія, синдром Фанконі	Колір варіює від зеленого до оранжевого
Ціанід-нітропрус-сидний тест Бранда	Гомоцистинурія, цистинурія, гіперамоніемія	Зелений колір різної інтенсивності
Тест Міллона (на фільтрув. папері)	Тирозиноз, галактоземія, цистиноз, хвороба Хартнупа	Червоно-оранжевий колір
Тест Беррі (на фільтрув. папері)	Деякі типи мукополісахаридозів	Стійке пурпурове кільце на блакитному фоні

При підозрі на порушення певної ланки метаболізму проводиться діагностика за допомогою тонкошарової хроматографії амінокислот, ліпідів, вуглеводів, та олігосахаридів; кількісне визначення глікозаміногліканів та сечової кислоти в сечі.

В ряді випадків для скринінгу досліджують кров. Так, методом електрофорезу виявляються дефекти обміну гемоглобіну (гемоглобінопатії); при підозрі на

мітохондріальні хвороби визначають вміст пірувату і лактат; тонкошарова хроматографія амінокислот використовується для діагностики аміноацидурій.

Кінцевий етап біохімічної діагностики – це точна верифікація захворювання. Для уточнення діагнозу використовують кількісні високотехнологічні методи біохімічної діагностики. Так, для виявлення спадкових порушень обміну органічних кислот, жирних кислот, амінокислот, мітохондріальних хвороб використовують методи газової хроматографії і мас-спектрометрії; для визначення амінокислотного спектру крові і сечі - амінокислотний аміноаналізатор; кількісна рідинна хроматографія – для діагностики хвороб обміну органічних кислот, амінокислот, мітохондріальних хвороб, порушення циклу сечовини; колориметричний метод – для визначення рівня оротової кислоти в сечі, для діагностики порушення обміну сечової кислоти, для діагностики ряду хвороб корисними є хроматографія на іоно-обмінних смолах, метод газо-рідинної хроматографії та інші. Активність ферменту може досліджуватись в культурі клітин (лізосомні хвороби, мукополісахаридоз).

Для підтвердження діагнозу могуть використовуватися не тільки біохімічні методи, але й цитохімічні, молекулярно-генетичні методи, біопсія тканин та органів з подальшим дослідженням гістологичних препаратів під світловим або електронним мікроскопом тощо.

Масовий скринінг – це масове обстеження всіх новонароджених з метою раннього виявлення на доклінічній стадії захворювання, для якого розроблено методи профілактичного лікування. Раннє лікування запобігає розвитку клінічних ознак хвороби. Основні вимоги до скринінгових програм для масового неонатального скринінгу:

1. Висока частота захворювання в популяції. Оскільки частота певних спадкових хвороб обміну варіює у різних популяціях, перелік захворювань може відрізнятись у різних країнах та етнічних групах. У більшості випадків скринуються захворювання, що зустрічаються в популяції з частотою 1:10 000 і частіше (іноді – менш поширенні захворювання).

2. Захворювання без своєчасного лікування призводить до тяжких порушень здоров'я, ранньої інвалідизації.

3. Повинні існувати способи профілактичного лікування.

4. Методи діагностики мають бути високочутливими (не давати хибнонегативних результатів), специфічними (допускається невеликий відсоток хибнопозитивних результатів), економічними; біологічний матеріал для діагностики має бути доступним. У більшості програм досліджують кров.

5. Тип успадкування хвороби та її патогенез повинні бути чітко з'ясовані, для родини можливе медико-генетичне консультування.

6. Витрати на скринінг-програми не повинні перевищувати витрат на лікування й утримання хворих, які стали інвалідами внаслідок даного захворювання.

Програма обов'язково містить такі етапи: 1) взяття біологічного матеріалу для дослідження у всіх новонароджених і доставка матеріалу в діагностичну лабораторію; 2) лабораторна просіваюча діагностика; 3) уточнююча діагностика всіх випадків з позитивними результатами при просіюванні; 4) лікування хворих і їхня диспансеризація з контролем за ходом лікування; 5) медико-генетичне консультування сім'ї.

Програми масового скринінгу на спадкові хвороби, що піддаються профілактичному лікуванню, можуть запроваджуватися тільки у межах державної або регіональної системи охорони здоров'я. Україні проводиться масовий скринінг новонароджених на фенілкетонурію. З урахуванням частоти, ефективності профілактичного лікування, економічної значущості патології впроваджується проведення масового неонатального скринінгу вродженого гіпотиреозу.

Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

1. У пологовому будинку народилася дівчинка з природженими вадами серця, нирок і травної системи. Поставлено попередній діагноз – “Синдром Едвардса”. За допомогою якого методу генетики можна підтвердити діагноз?

A. Х-статевого хроматину
B. Дерматогліфічного
C. Біохімічного
D. Генеалогічного
E. Каріотипування

2. При обстеженні дівчини 18 років виявлено недорозвинені яєчники, широкі плечі, вузький таз та “шия сфінкса”, на підставі чого встановлено попередній діагноз “синдром Шерешевського-Тернера”. За допомогою якого експрес-методу можна уточнити цей діагноз?

A. Близнюкового
B. Х-статевого хроматину
C. Популяційно-статистичного
D. Генеалогічного
E. Біохімічного

3. При дослідженні амніотичної рідини, отриманої під час амніоцентезу, виявлено клітини, ядра яких містять тільця Барра. Про що це можне свідчити?

A. Трисомія
B. Поліплоїдія
C. Розвиток плоду жіночої статі
D. Розвиток плоду чоловічої статі
E. Генетичне порушення розвитку плоду

4. У буккальних мазках епітелію жінки в ядрі клітин виявлено по два тільця Барра. Для якого синдрому характерно описане?

A. Трисомія за 21-ю автосомою
B. Трисомія за Y-хромосомою
C. Трисомія за 13-ю автосомою
D. Моносомія за Х-хромосомою
E. Трисомія за Х-хромосомою

5. У дитини з білявим волоссям і блідою шкірою відмічаються збільшений тонус м’язів, судоми недоумкуватість. Який із методів вивчення спадковості людини необхідно застосувати для встановлення діагнозу цієї ензимопатії?

A. Цитогенетичний
B. Популяційно-статистичний
C. Біохімічний
D. Генеалогічний
E. Гібридизації

6. У новонародженої діагностовано судоми, блювоту, жовтяницю та специфічний запах сечі. Лікар-генетик запідозрив спадкову хворобу обміну речовин. Який метод вивчення спадковості людини потрібно використати при цьому для встановлення точного діагнозу?

A. Дерматогліфіки
B. Популяційно-статистичний
C. Цитогенетичний
D. Близнюковий
E. Біохімічний

7. У пологовому будинку народився хлопчик із вкороченими кінцівками, мікро-цефалією, антимонголоїдним розрізом очей, епікантом. Встановлено попередній діагноз “синдром Дауна”. За допомогою якого метода генетики можна підтвердити (спростувати) цей діагноз?

A. Цитогенетичного
B. Популяційно-статистичного
C. Біохімічного
D. Близнюкового
E. Генеалогічного

8. У жінки при обстеженні клітин слизової оболонки щоки не виявлено грудочок статевого хроматину. Яке захворювання можна припустити в неї?

A. Синдром Шерешевського-Тернера
B. Трисомія-Х
C. Синдром Дауна
D. Синдром «котячого крику»
E. Синдром Патау

Питання для самоконтролю

1. Що таке портретна діагностика? Наведіть використання комп'ютерних діагностичних програм і баз даних.
2. Наведіть показання до цитогенетичної діагностики. Каріотипування.
3. Опишіть методи рутинного і диференціального забарвлення хромосом.
4. Наведіть молекулярно-цитогенетичні методи.
5. Опишіть визначення статевого хроматину.
6. Наведіть показання до ДНК-діагностики та молекулярно-генетичні методи.
7. Опишіть Етапи ДНК-діагностики з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та модифікації ПЛР.
8. Опишіть використання рестриктаз, визначення поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів, блот-гібридизацію за Саузерном та секвенування ДНК.
9. Опишіть прямі і непрямі методи ДНК-діагностики.
10. Використання молекулярно-генетичних методів у судовій медицині.
11. Опишіть метод дерматогліфіки. Наведіть особливості дерматогліфіки при хромосомних хворобах.
12. Наведіть показання до біохімічної діагностики. Біохімічні методи.
13. Опишіть принципи селективного та масового скринінгу.
14. Опишіть вимоги до скринінгових програм для масового неонатального скринінгу.
15. Наведіть приклади простих якісних експрес-тестів, використовуваних для сечового скринінгу.
16. Опишіть скринінгі на фенілкетонурію, вроджений гіпотиреоз, галактоземію, муковісцидоз та адреногенітальний синдром

ПРАКТИЧНІ АУДИТОРНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1. Оберіть одну правильну відповідь.

1. Для діагностики хромосомних хвороб використовують всі методи, за винятком:

A. Каріотипування.
B. Визначення статевого хроматину.
C. Біохімічний.
D. Методи ДНК-діагностики.
E. Дерматогліфічний

2. При виготовленні метафазної пластинки для каріотипування використовують колхіцин. Як він діє на лімфоцити?

A. Стимулює клітини до мітозу.
B. Спричинює набухання клітини.
C. Зупиняє мітоз в метафазі.
D. Зупиняє мітоз в анафазі.
E. Спричинює набухання хромосом

3. У хлопчика з синдромом Клайнфельтера каріотип 49, XXXXY. Яку кількість телець Барра можна знайти в клітинах епітелію із слизової оболонки щоки?

A. 0.
B. 1.
C. 2.
D. 3.
E. 4.

4. Амніотична рідина містить білки, вуглеводи, фосфоліпіди, мінеральні солі, гормони, а також злущені клітини епідермісу. Який метод генетики застосують лікарі для встановлення статі дитини, досліджуючи вміст цієї рідини?

A. Біохімічний
B. Генеалогічний
C. Цитогенетичний
D. Гібридизації
E. Моделювання

5. Показанням для проведення цитогенетичного аналізу є:

A. Гепатоспленомегалія, катаракта, розумова відсталість.

B. Звичне невиношування вагітності і наявність мертвонароджень в анамнезі.

C. Непереносність деяких харчових продуктів, гемолітичні кризи.

D. Прогредієнтна втрата набутих навичок, судоми, спастичні паралічі.

E. Неврологічні прояви (судоми, зниження або підвищення м'язового тонусу, спастичні парези).

6. Першим етапом діагностики спадкових хвороб, зумовлених порушенням обміну речовин, є скринінг-метод, після якого використовують більш точні методики дослідження ферментів, амінокислот тощо. Яку назву дістав цей метод?

A. Цитогенетичний
B. Популяційно-статистичний
C. Гібридизації
D. Біохімічний
E. Генеалогічний

7. Олігофренія у дитини в поєднанні з вадами розвитку і мікроаномаліями розвитку є показаннями для:

A. Каріотипування.
B. Молекулярно-цитогенетичної діагностики
C. Біохимічної діагностики.
D. Дерматогліфічного дослідження.
E. Молекулярно-генетичного дослідження.

8. Виявлення статевого хроматину в клітинах епітелію слизистої порожнини рота – це експрес-метод діагностики:

A. Синдрому Дауна.
B. Синдрому Шерешевського-Тернера.
C. Синдрому Патау.
D. Полісомії Y.
E. М'язової дистрофії Дюшенна.

9. У жінки з олігофренією каріотип 48, XXXX. Яка кількість грудок статевого хроматину буде в букальному зіскрібку?

A. 0.
B. 1.
C. 2.
D. 3.
E. 4.

10. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) використовується у всіх випадках, крім:

A. Діагностики моногенних хвороб.
B. Геномної дактилоскопії в судовій медицині.
C. Діагностики вроджених вад розвитку.
D. Діагностики онкологічних хвороб.
E. Діагностики інфекційних хвороб.

11. Показанням до проведення біохімічного генетичного дослідження є всі клінічні ситуації, за винятком:

A. Судоми, підвищена збудливість, відставання в психомоторному розвитку.
B. Хронічна пневмонія, порушення всмоктування в кишечнику, гіпотрофія.
C. Катаракта, гепатоспленомегалія, відставання в розвитку.
D. Мікроцефалія, гіпопігментація, затримка моторного і мовного розвитку.
E. Природжені вади розвитку.

12. Для діагностики синдрому Клайнфельтера використовуються методи:

A. Каріотипування, ДНК-діагностика, портретна діагностика.
B. Портретна діагностика, біохімічні методи, ДНК-діагностика.
C. Генеалогічний метод, портретна діагностика.
D. Портретна діагностика, каріотипування, визначення статевого хроматину.
E. Портретна діагностика, біохімічний метод, каріотипування.

Завдання 2. Проаналізуйте фенотипи хворих (картки у викладача) та складіть план обстеження.

Завдання 3. Розв’яжіть ситуаційні задачі:

1. До медико-генетичної консультації звернулася сім’я з приводу звичного невиношування вагітності. В анамнезі у жінки чотири спонтанні аборти в першому триместрі вагітності. Які обстеження будуть найбільш інформативними для уточнення діагнозу?

2. Пробанд – хлопчик 9 міс. Мати скаржиться на відставання в розвитку з 4 міс, млявість, сонливість, тричі були судоми. У хлопчика виражена м’язова гіпотонія, шкіра світла з екзематозним висипанням, волосся русяве, очі ясно-блакитні, «мишачий» запах поту і сечі. Яке обстеження необхідно провести в першу чергу?

3. У 6-річної дівчинки з 4-річного віку втрата набутих навичок, «грубі риси обличчя», камптодактилія, тугорухливість суглобів, катаракта, зниження слуху. За клінічною симптоматикою попередній діагноз – мукополісахаридоз. Яке обстеження необхідно провести для підтвердження діагнозу?

4. До медико-генетичної консультації звернулася сім’я – здорове молоде подружжя. Від першої вагітності народився хлопчик з муковісцидозом. Молекулярно-генетичне обстеження подружжя показало, що обидва є носіями мутації ΔF508 у гені, що кодує транспортний мембранний білок для хлоридів. При другій вагітності проведено хоріоцентез і отримано тканину хоріона. Яке дослідження хоріона необхідно провести?

Основна література:

1. Медична генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. Одеса: Одес. Держ. Мед. Ун-т, 2005. С. 51-72.
2. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. О. Я. Гречаніної, проф. Р. В. Богатирьової, проф. О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
3. Клиническая генетика. Учебное пособие к практическим занятиям / Бажора Ю. И., Шевеленкова А. В., Живац З. Н. и др. Одеса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. С. 36-50.

Додаткова:

1. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика**.** 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2011. 592 с.
2. Генетика. Учебник для вузов / Под ред. академіка РАМН В. И. Иванова. Москва: ИКЦ «Академкнига», 2006. С. 411-429
3. Медицинская генетика: Учебник / Кол. Авт.; под ред. чл.-кор. АМН Украины, проф. Е. Я. Гречаниной, проф. Р. В. Богатыревой, проф. А. П. Волосова. Київ: ВСИ «Медицина», 2010. 552 с.

Практичне заняття № 7

РІВНІ ТА ШЛЯХИ ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ

Цілі заняття:

Загальні цілі: знати рівні та шляхи проведення профілактики спадкових хвороб, задачі медико-генетичного консультування, пренатальної діагностики та скринуючих програм.

Виховні цілі: вміти пояснити батькам необхідність своєчасної і точної, у тому числі пренатальної діагностики спадкового захворювання.

Конкретні цілі:

знати:

- *трьохрівневу профілактику вродженої та спадкової патології;*
- *етіологічні фактори вроджених та спадкових хвороб;*
- *захворювання, що підлягають масовому скринінгу у новонароджених, принципи організації скринуючих програм;*
- *показання до пренатальної діагностики;*
- *алгоритм медико-генетичного консультування;*
- *алгоритм пренатальної діагностики.*

вміти:

- *провести обстеження сім'ї, що обтяжена спадковою патологією;*
- *визначити план обстеження сім'ї;*
- *визначити показання та протипоказання до пренатальної діагностики;*
- *проаналізувати результати проведених досліджень, надати заключення.*

Доаудиторна самостійна підготовка

Зміст теми

Останніми роками у зв’язку з розшифровкою геному людини, вивченням патогенезу спадкових захворювань з’явилася можливість їх лікування. Проте більшість спадкових захворювань залишаються фатальними, спричинюючи тяжку інвалідизацію та ранню смерть хворих. Тому профілактиці спадкової патології віддається сьогодні перевага як за широтою можливостей, так і з економічних міркувань. Профілактичні заходи виявляються значно дешевшими за лікувальні. Наприклад, за даними ВООЗ, лікування таласемії у дітей до 1 року коштує в 1,4–2,3 разу (залежно від країни), а до 10 років – в 16,3–22,7 разу дорожче, ніж заходи запобігання народженню хворої дитини. Подібні цифри отримано й щодо інших захворювань (синдром Дауна, дефекти нервової трубки, муковісцидоз тощо).

Кожна людина є носієм рецесивних патологічних генів. Якщо врахувати, що загальна кількість різних моногенних захворювань становить близько 4000 нозологічних одиниць, виявляється, що в середньому кожна людина є носієм мутантних алелів приблизно десяти генів. Набір цих генів різний у різних людей, крім родичів. Враховуючі що у людини часто виникають нові мутації та причиною вродженої патології можуть бути тератогенні фактори, в цілому загальнопопуляційний генетичний ризик для здорових батьків-неродичів у оптимальному дітородному віці оцінюється в 5,5 %; цей ризик істотно

підвищується з віком батьків, при близькоспоріднених шлюбах, у сім'ї, яка вже має хвору дитину тощо.

Первинна профілактика – заходи, спрямовані на запобігання *зачаттю* хворої дитини; ***вторинна профілактика*** – заходи, спрямовані на запобігання *народженню* хворої дитини або формуванню патологічного фенотипу.

Основні напрями первинної профілактики:

1. Охорона навколишнього середовища (жорсткий контроль мутагенів і тератогенів).
2. Впровадження програми генетичного моніторингу популяції.
3. Планування дітонародження:

— вибір оптимального віку (21–35 років для жінок і 21–40 років для чоловіків);

— відмова від дітонародження у разі високого ризику спадкової патології;

— відмова від близькоспоріднених шлюбів.

4. Медико-генетичне консультування сімей, які мають хвору дитину (ретроспективне) або до дітонародження (проспективне).
5. Преконцепційна профілактика спадкових хвороб:

— створення оптимальних умов для гаметогенезу (здоровий спосіб життя);

— вживання полівітамінів з мікроелементами (йод, марганець, цинк та ін.);

— вживання фолієвої к-ти по 400 мкг щодня (знижується частота вад нервової трубки);

— в ендемічних районах насичення продуктів харчування йодом;

— на територіях, забрудн. радіонуклідами, застосовується спеціальна радіозахисна дієта.

6. Впровадження методів діагностики спадкової патології в систему сучасних репродуктивних технологій.

Основні напрями вторинної профілактики:

1. Пренатальна діагностика.
2. Переривання вагітності у випадку, коли у плода діагностовано спадкову патологію, що призводить до тяжкої інвалідизації, ранньої смерті і не існує ефективних методів лікування.
3. Лікування деяких спадкових захворювань і вад розвитку у плода в період вагітності.
4. Масовий скринінг новонароджених з метою діагностики в доклінічній стадії спадкових захворювань, для яких розроблено методи профілактичного лікування (фенілкетонурія, гіпотиреоз та ін.). Профілактичне лікування хворих.
5. Виявлення гетерозиготних носіїв рецесивних мутантних генів.
6. Визначення генів спадкових захворювань, що пізно виявляються, генів схильності до мультифакторіальних захворювань і профілактика цієї патології у носіїв генів.
7. У перспективі – створення генетичного паспорта новонароджених.

Генетичний моніторинг популяції включає аналіз рівня забрудненості навколишнього середовища мутагенами, а також систематичне стеження за динамікою частоти і спектра спадкової патології; може здійснюватися кількома способами.

1. Аналіз частоти так званих «сторожових фенотипів» у новонароджених (та й у мертвонароджених). Як сторожові фенотипи можуть використовуватися:

— автосомно-домінантні або Х-зчеплені захворювання, які діагностуються з мінімальни-ми помилками, мають 100 % пенетрантність та однорідну експресивність (ахондроплазія, синдром Апера, ектродактилія, нефробластома, ретинобластома та ін.) Народження хворої дитини у здорових батьків свідчить про мутацію de novo;

— ізольовані мультифакторіальні вроджені вади розвитку (аненцефалія, спинномозкова грижа, щілина губи і/або піднебіння, редукційні вади кінцівок, атрезія стравоходу й ануса), розвиток яких зумовлений генетичними факторами і дією факторів середовища;

— множинні вроджені вади розвитку;

— синдром Дауна більше ніж у 90 % випадків є результатом нової мутації, тому він може бути індикатором мутагенного впливу навколишнього середовища. Проводиться аналіз частоти й інших хромосомних синдромів – Патау, Едвардса, «котячого крику».

2. Здійснення масового скринінгу спадкових хвороб – фенілкетонурії, гіпотиреозу та ін.

3. Цитогенетичний скринінг новонароджених в екологічно несприятливих районах – оцінюється частота хромосомної аберації в лімфоцитах периферичної крові.

4. Аналіз карт реєстрації безплідних шлюбів, спонтанних абортів, аналізу фенотипу плода за даними ультразвукового дослідження та інші документи.

Показання до медико-генетичного консультування (згідно з наказом МОЗ України № 641/84):

1. Вік вагітної до 18 років, а також 35 років і більше. Вік чоловіка 40 років і більше.
2. Наявність у одного з подружжя хромосомної перебудови або вади розвитку.
3. Наявність в анамнезі дітей зі спадковими хворобами обміну; пов'язаними зі статтю; вродженою гіпоплазією кори надниркових, вродженими ізольованими або множинними вадами розвитку, хромосомними хворобами, розумовою відсталістю, мертвонародженням.
4. Наявність вищезазначеної патології серед родичів.
5. Кровноспоріднений шлюб.
6. Звичне невиношування вагітності невстановленого ґенезу.
7. Несприятливі впливи у ранні терміни вагітності (захворювання, діагностичні або лікувальні процедури, прийом медикаментів).
8. Ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання з раннього терміну, яка не піддається терапії, багатоводдя і маловоддя).
9. Патологія плода, виявлена при ультразвуковому дослідженні.
10. Зміна показників скринінгових факторів: PAPP-A, альфа-фетопротеїну, хоріонічного гонадотропіну, естріолу.
11. Наявність у подружжя шкідливих факторів, пов'язаних із професією.
12. Первинна аменорея, порушення менструального циклу невстановленого ґенезу.
13. Сім'я з неплідністю.

Основні завдання генетичного консультування:

- встановлення точного діагнозу спадкової хвороби;
- визначення типу успадкування захворювання в цій родині;
- оцінка ризику рецидиву захворювання у цій родині;
- визначення найефективнішого профілактичного способу;
- пояснення тим, хто звернувся, важливість зібраної та проаналізованої інформації, генетичного прогнозу та методів профілактики.

Перший етап генетичного консультування полягає у з'ясуванні діагнозу спадкового захворювання за допомогою генетичних методів та визначенні типу успадкування захворювання у цій родині. Для уточнення діагнозу можна використовувати синдромну діагностику, генеалогічну, цитогенетичну, спеціальну біохімічну та методи ДНК-діагностики. Детальний родовід дозволяє знайти генотипи родичів.

Другий етап – *розрахунок генетичного ризику*. Відправною точкою є родовід родини. (Для багатофакторних захворювань генетичний ризик розраховується за спеціальними таблицями емпіричного генетичного ризику. Для родичів першого ступеня (сибси і діти) його можна обчислити як квадратний корінь частоти популяції, для родичів другого ступеня ризик дорівнює $q^{3/4}$, де q – захворюваність у популяції. Однак ці розрахунки досить грубі.)

Третій етап – *оцінка генетичного ризику*. Якщо ризик народження хворого становить до 5%, він низький, і виношування дитини в цій родині не має протипоказань. Ризик від 6

до 20% вважається середнім. У цьому випадку рекомендації щодо виношування дитини залежать не тільки від ступеня ризику, але також від тяжкості та соціальних наслідків цього захворювання та від можливості пренатальної діагностики. Якщо генетичний ризик перевищує 20%, він – високий; тому, якщо методи пренатальної діагностики такої патології відсутні, подальші пологи в цій родині не рекомендуються.

Четвертий заключний ***етап*** – висновок про генетичне консультування та поради батькам. Вони стосуються прогнозу здорового потомства і можливості дітонародження. Висновки генетика мають рекомендаційний характер. Рішення про народження дитини залишається за подружжям. Генетик має справу не лише з медичними проблемами, а й з морально-етичними проблемами. У будь-якій родині народження дитини зі спадковим захворюванням або вродженими вадами розвитку є психологічною травмою. Пара відчуває провину за те, що сталося; комплекс неповноцінності. У деяких випадках постає питання про збереження сім'ї. Вважають, що на медико-генетичну консультацію доцільно направля-ти подружжя не раніше ніж через 3–6 міс після встановлення діагнозу спадкової хвороби, оскільки в цей період відбувається адаптація до ситуації, що склалася. Розмова між генетиком і парою може допомогти їм адаптуватися до ситуації, зняти почуття провини і, таким чином, підготуватися до подальших дій.

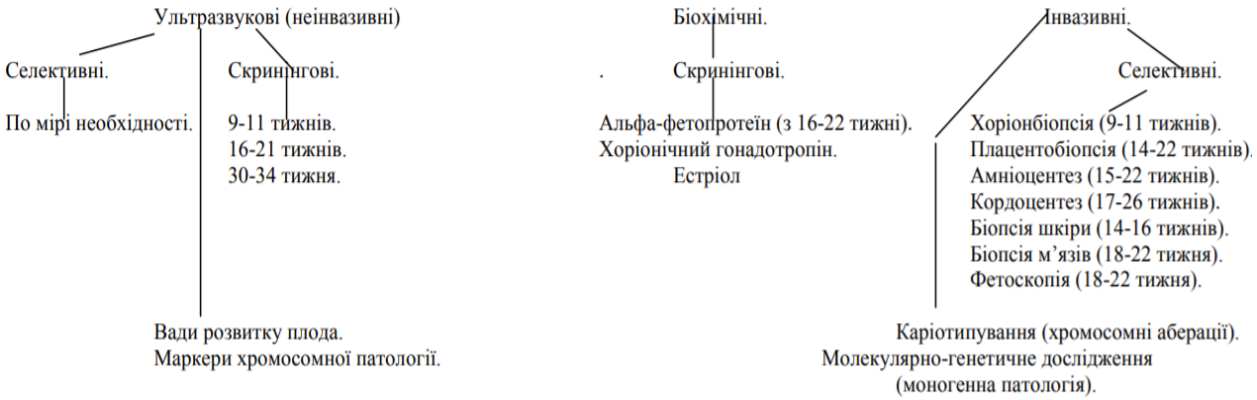
Преконцепційна профілактика спадкових хвороб складається з 4 етапів:

1. Медико-генетичне консультування, обстеження сім'ї.
2. Превентивна санація та усунення потенційних мутагенів і тератогенів. При виявленні патології проводиться лікування хронічних захворювань у майбутніх батьків. У разі потреби проводиться імунізація проти краснухи. Необхідна спеціальна підготовка до вагітності жінок із фенілкетонурією і гетерозиготних носіїв цього рецесивного гена. Обом батькам призначається раціональне харчування.
3. Синхронізація репродуктивних процесів (планувати зачаття на літньо-осінній період).
4. Ведення вагітних. Дієтотерапію та вітамінотерапію необхідно продовжувати до 12 тиж вагітності (період органогенезу і гістогенезу). В період вагітності проводять пренатальну діагностику спадкових захворювань і вроджених вад розвитку.

Використання преконцепційної профілактики дозволяє підійти до планування сім'ї з генетичної точки зору. Її широке впровадження сприятиме поліпшенню здоров'я як сучасного, так і майбутнього покоління і збереженню генофонду населення України.

У наш час існує реальна можливість **пренатальної діагностики** більшості моногенних і хромосомних захворювань та вроджених вад розвитку. Якщо використовується пренатальна діагностика, вирішення генетичних проблем непотрібне. У цьому випадку не передбачається народження хворої дитини, оскільки захворювання діагностується у плода.

Пренатальна діагностика



Обстеження новонароджених

Ультразвукове дослідження. Основна задача першого дослідження (9-11 тиж) – підтвердити, що плід живий, виміривши частоту серцебиття; найбільше точно визначити термін вагітності, виміривши куприково-тім'яний розмір плоду; визначити товщину комірцевого простору. Якщо значення цього параметра вище визначених, ризик хромосомних хвороб (синдрому Дауна тощо) різко зростає. Ще один маркер хромосомної патології – відсутність носової кістки в першому триместрі. Основна задача другого скринінгового УЗД (16-21 тиж) – виявлення вад розвитку плоду й ознак ускладненого перебігу вагітності, маркерів хромосомних хвороб (на цьому етапі їх уже більш 20). При третьому УЗД (30-34 тиж) оцінюються темпи росту плоду і його пропорції, проводиться оцінка кількості навколоплідних вод і стану плаценти.

Найбільш часті *ознаки хромосомної патології плода* – розширення комірцевого простору, відсутність носової кістки, мікроцефалія, аномалії задньої черепної ямки, аномальні форми черепа, патологія обличчя, патологія пуповини, затримка розвитку плода, вентрикуломегалія, гіперехогенний кишечник, аномалія кистей та стоп, кістозна гігрома шиї, аномальна кількість амніотичної рідини.

Біохімічний скринінг. Із самих ранніх термінів вагітності фето-плацентарний комплекс починає виробляти специфічні для вагітності речовини, що попадають у кров матері. *Альфа-фетопротеїн* (АФП) – білок, специфічний для плоду. Концентрація АФП підвищу-ється при відкритих дефектах нервової трубки, тератомах, омфалоцелє, гастрошизисі, агенезії нирок, обструктивних ураженнях сечовивідних шляхів, атрезії 12-палої кишки, діафрагмальній грижі тощо. Знижується вміст АФП в крові при хромосомних аберраціях у плода, особливо при синдромі Дауна. Підвищення концентрації АФП при відсутності вроджених вад розвитку вказує на ризик ускладнень вагітності: недоношування, затримка росту або загибель плоду, відшарування плаценти. *Хоріонічний гонадотропін* (ХГ) – глікопротеїн, що продукується синцитіотрофобластом і попадає в материнський кровотік незабаром після імплантації плодового яйця в стінку матки. ХГ різко збільшується при синдромі Дауна у плода. Оптимальний термін для біохімічного скринінгу 16-20 тиждень.

Інвазійні методи дозволяють одержувати клітини і тканини плоду та провізорних органів (хоріона, плаценти). Забір матеріалу проводиться трансабдомінально (через черевну стінку) під контролем ультразвуку. Інвазійні методи підрозділяють на:

- ***хоріонбіопсію*** – отримання клітин, що формують плаценту (термін вагітн. 9-11 тиж.);
- ***плацентобіопсію*** - отримання клітин плаценти (термін вагітності 14-22 тижнів); тканини хоріона або плаценти використовують для цитогенетичної діагностики або виділяють ДНК для молекулярно-генетичного дослідження;
- ***амніоцентез*** – пункція навколоплідного міхура з забором невеликої кількості навколоплідних вод (термін вагітності 15-22 тижнів); у рідині можна визначити кількість АФП, а також активність деяких ферментів; клітини придатні для цитогенетичної або ДНК-діагностики;
- ***кордоцентез*** – забір крові з пуповини плоду (17-26 тижнів); кров досліджують за допомогою цитогенетичних, молекулярно-генетичних і біохімічних методів, використовують для діагностики гематологічних спадкових хвороб (гемоглобінопатії, коагулопатії, тромбоцитопенії), імунодефіцитів, внутрішньоутробних інфекцій, імунологічної несумісності матері та плода, внутрішньоутробної генотерапії;
- ***біопсію шкіри*** (14-16 тиж.), ***біопсію м'язів*** (18-22 тиж.) – високий ризик народження дитини зі спадковими захворюванням шкіри (іхтіози, епідермолізи), з м'язовою дистрофією Дюшенна. Матеріал вивчають за допомогою цитологічних, цитохімічних, імунофлюоресцентних методів.

Ризик ускладнень вагітності (переривання вагітності або загибель плоду) після хоріонбіопсії і плацентоцентеза не перевищує популяційний ризик переривання вагітності в першому триместрі – 1%; після амніоцентезу ризик ще менше, близько 0,2%; при кордоцентезі ризик ускладнень зростає до 2–3%.

Показаннями для проведення інвазійної пренатальної діагностики є:

1) вік вагітної до 18 та після 35 років (високий ризик народження дитини з синдр. Дауна;
2) наявність в анамнезі в попередньої дитини (дітей) хромосомних хвороб або множинних вроджених вад розвитку;
3) ультразвукові маркери хромосомних хвороб у плода;
4) збалансована хромосомна перебудова в кого-небудь з батьків;
5) високий ризик народження дитини з *моногенною хворобою* за результатами медико-генетичного консультування або просіваючих програм, виявлення *гетерозиготного носій-ства*, якщо ген захворювання картований і можлива молекулярно-генетична діагностика;
6) уточнення діагнозу вроджених вад розвитку (наприклад, для уточнення діагнозу вади нервової трубки проводиться амніоцентез з подальшим визначенням концентрації АФП в амніотичній рідині);
7) діагностика інфекції плода, імунологічної несумісності матері та плода;
8) застосування жінкою або її чоловіком фармакологічних препаратів цитостатичної дії або опромінення одного з подружжя незадовго до настання вагітності (підвищений ризик хромосомної патології).

Найбільше широко інвазійна пренатальна діагностика використовується для виключення хромосомних хвороб плоду (каріотипування клітин хоріону/плаценти/ амніоцитів або лімфоцитів пуповинної крові плода), що дозволяє, практично, у 98,6% випадків виявити хромосомні аномалії в плоду і скорегувати подальше ведення вагітності.

Завдання для самоперевірки вихідного рівня знань-вмінь

1. Жінка 37 років з клінічними симптомами загрози переривання вагітності поступила в гінекологічне відділення. Після хромосомного аналізу клітин плоду методом амніоцентезу встановлено наявність трисомії 21-ї хромосоми. Лікар не рекомендував їй зберігати вагітність, так як у неї може народитися дитина з:

A. Синдромом Клайнфельтера.
B. Синдромом кошачого крику.
C. Синдромом Едвардса
D. Синдромом Патау.
E. Синдромом Дауна.

2. Масовий біохімічний скринінг передбачає:
A. Обстеження дітей з установ для тих, хто погано бачить
B. Дослідження крові або сечі новонароджених на вміст глікозаміногліканів
C. Обстеження новонароджених з метою виявлення певних форм спадкової патології в доклінічній стадії.
D. Обстеження дітей із судомним синдромом,
відставанням у психомоторному розвитку, параплегією
E. Обстеження дітей з відставанням у психомоторному розвитку, гепатоспленомега-лією, непереносимістю харчових продуктів

3. При дослідженні амніотичної рідини після амніоцентезу, виявлено клітини, ядра яких містять тільця Барра. Про що це може свідчити?
A. Трисомія
B. Розвиток плоду жіночої статі
C. Розвиток плоду чоловічої статі
D. Поліплоїдія
E. Генетичне порушення розвитку плоду

4. Масовий біохімічний скринінг доцільно проводити при всіх захворюваннях, за винятком:

A. Фенілкетонурії
B. Галактоземії
C. Вродженого гіпотиреозу
D. Мукополісахаридозу
E. Адреногенітального синдрому

Питання для самоконтролю

1. Наведіть медичні та соціальні аспекти спадкової і вродженої патології.
2. Опишіть загальнопопуляційний генетичний ризик.
3. Наведіть основні напрями первинної профілактики спадкової патології.
4. Яка мета і засоби генетичного моніторингу популяції?
5. Медико-генетичне консультування: мета, завдання, види, етапи.
6. Перерахуйте показання до медико-генетичного консультування.
7. Опишіть преконцепційну профілактику спадкових захворювань.
8. Дайте класифікацію методів пренатальної діагностики.
9. Опишіть неінвазійні методи: сироваткові маркери, УЗД.
10. Опишіть інвазійні методи пренатальної діагностики.
11. Що таке фетологія? Опишіть можливості пренатального лікування спадкових захворювань і вад розвитку.
12. Що таке масовий скринінг новонароджених?
13. Опишіть діагностику гетерозиготного носійства рецесивних генів моногенних спадкових захворювань.
14. Визначення генетичної схильності до мультифакторіальних захворювань.
15. Які є етичні, моральні та правові проблеми в медичній генетиці?

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ

Завдання 1: Оберіть одну правильну відповідь.

1. Один із методів преконцепційної профілактики – призначення вагітним фолієвої кислоти за 2–3 міс до планованої вагітності і 3 міс після настання вагітності. Призначення вітаміну знижує ризик:

A. Вад серця
B. Вад нервової трубки
C. Фенілкетонурії
D. Вродженого гіпотиреозу
E. Синдрому Дауна

2. У кожній сім'ї існує ризик мертвонародження, народження дитини із спадковими захворюваннями і вродженими вадами розвитку. Для здорових батьків в оптимальному дітородному віці загальнопопуляційний ризик оцінюється в:

A. 1–2 %
B. 2,5 %
C. 3 %
D. 5,5 %
E. До 20 %

3. Назвіть найефективніші методи пренатального скринінгу дефектів нервової трубки:

A. Хоріоцентез з подальшим каріотипуванням
B. Плацентоцентез з подальшою ДНК-діагностикою
C. Визначення АФП у сироватці крові вагітної та ультразвукова діагностика
D. Амніоцентез з визначенням АФП
E. УЗД

4. Пренатально за допомогою методів УЗД можна діагностувати все, крім:

A. Аненцефалії
B. Дефектів передньої черевної стінки
C. Полікістозу нирок
D. Ахондроплазії
E. Галактоземії

5. Пренатально за допомогою молекулярно-генетичних методів доцільно діагностувати всі захворювання, за винятком:

A. Муковісцидозу
B. Фенілкетонурії
C. Ахондроплазії
D. Гемофілії
E. М'язової дистрофії Дюшенна

6. Хоріоцентез з подальшою ДНК-діагностикою – це основний метод пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності:

A. Синдрому Дауна
B. Синдрому Шерешевського-Тернера
C. Дефектів закриття нервової трубки
D. Ахондроплазії
E. Муковісцидозу

7. Який сироватковий маркер використовується для пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності?

A. PAPP-A
B. АФП
C. ХГТ
D. НЕ
E. Інгібін А

8. Коли проводиться взяття крові у новонародженого для просіваючої діагностики фенілкетонурії?

A. В процесі пологів (пуповинна кров)
B. 3-тя–5-та доба життя
C. 15–20-та доба життя
D. 1 міс
E. 2–3 міс

9. Вагітна – жінка 22 років. Перша вагітність в терміні 12 тижнів. При УЗД виявлено збільшення товщини комірцевого простору. У сироватці крові вагітної знижена концентрація PAPP-A і підвищена концентрація β-ХГТ. Це

10. Найефективнішим методом пренатальної діагностики вроджених вад опорно-рухової системи є:

A. Ультразвукове дослідження
B. Визначення АФП у сироватці крові вагітної

симптоми:

A. Вад нервової трубки у плода
B. Синдрому Дауна у плода
C. Редукційної вади кінцівки у плода
D. Ахондроплазії у плода
E. Ферментопатії у плода

C. УЗД і визначення АФП
D. Амніоцентез
E. Хоріоцентез

Завдання 2. Розв'яжіть ситуаційні задачі:

1. Вагітна жінка 40 років має в анамнезі 3 здорових дітей. Термін вагітності 7 тижнів. Ваша тактика відносно вибору методу пренатальної діагностики?

2. Вагітна – жінка 22 років. Перша вагітність в терміні 12 тиж. При УЗД виявлено збільшення товщини комірцевого простору. У сироватці крові вагітної знижена концентрація PAPP-A і підвищена концентрація β-ХГТ. Ваша тактика відносно вибору методів пренатальної діагностики?

3. У 6-річної дівчинки з 4-річного віку втрата набутих навичок, «грубі риси обличчя», камптодактилія, тугорухливість суглобів, катаракта, зниження слуху. За клінічною симптоматикою попередній діагноз – мукополісахаридоз. Яке обстеження необхідно провести для підтвердження діагнозу?

Завдання 3. Для наведених у таблиці клінічних ситуацій виберіть оптимальну тактику пренатальної діагностики

Клінічні ситуації	Методи пренатальної діагностики
1. На прийомі у лікаря-генетика вагітна жінка 28 років. Вагітність друга в терміні 6 тиж. Від першої вагітності народилася дочка з транслокаційною формою синдрому Дауна. У чоловіка жінки збалансована робертсонівська транслокація 21-ї хромосоми на 13. 2. Вагітна 22 років. Термін вагітності 12 тиж. У родоводі випадки народження дітей з вадами нервової трубки у родичів першого ступеня спорідненості 3. 26-річна жінка, в анамнезі в якої народження дитини з множинними вродженими вадами розвитку і нормальним каріотипом 4. Вагітна – жінка 29 років. Вагітність третя в терміні 8 тиж. Від першої вагітності народився син з синдромом фрагільної Х-хромосоми, друга закінчилася медичним абортом. У рідної сестри двоє синів із синдромом фрагільної Х-хромосоми 5. Вагітна — жінка 28 років. Вагітність друга в терміні 8 тиж. Від першої вагітності народився син з фенілкетонурією. Чоловіку жінки 28 років. Подружжя здорове і є гетерозиготами за мутацією R408W 6. Вагітна – жінка 23 років. Вагітність перша в терміні 6 тиж. Чоловік жінки здоровий, 25 років. Родовід не обтяжений спадковою патологією. 7. 39-річна жінка на 15-му тижні вагітності 8. 39-річна жінка на 8-му тижні вагітності	A. Пренатальний скринінг у терміні 10–14 і 15-20 тиж. B. Пренатальний скринінг у терміні 10–14 тиж. (визначення товщини комірцевого простору, візуалізація кісточки носа, визначення концентрації PAPP-A і β-ХГТ), розрахунок індивідуального генетичного ризику, при необхідності рішення питання про інвазивну пренатальну діагностику C. Біопсія ворсин хоріона з подальшим цитогенетичним дослідженням D. Детальне УЗД плода E. У терміні 15–20 тиж. визначення АФП у сироватці крові вагітної і УЗД плода F. Інвазивна діагностика (біопсія ворсин хоріона, або амніоцентез, або плацентоцентез, або кордоцентез) із подальшим молекулярно-генетичним дослідженням G. Інвазивна діагностика (амніоцентез, плацентоцентез, кордоцентез) із подальшим цитогенетичним дослідженням

Завдання 4. Для кожної з наведених в таблиці генетичних ситуацій оберіть можливі клінічні наслідки

Генетичні ситуації	Клінічні наслідки
1. Вік матері 39 років 2. Вік батька 45 років 3. У одного з батьків збалансована транслокація 4. Кровноспоріднений шлюб 5. Пробанд – хворий хлопчик. Схожа клінічна картина відмічається у дядька пробанда за материнською лінією	A. Підвищений ризик народження дитини з автосомно-рецесивним захворюванням B. Підвищений ризик народження дитини з автосомно-домінантним захворюванням унаслідок нової мутації C. Повторні викидні на ранніх термінах вагітності D. Захворювання Х-зчеплене рецесивне E. Високий ризик народження дитини з синдромом Дауна

Список рекомендованої літератури

Основна література

1. Медична генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю.І. Бажора, А.В. Шевеленкова, М.М. Чеснокова. – Одеса:Одес. Держ. Мед. Ун-т, 2005. 260 с.
2. Медицинская генетика: Учебник для вузов / В.Н. Запорожан, Ю.И. Бажора, А.В. Шевеленкова, М.М. Чеснокова. – Одеса:Одес. Гос. Мед. Ун-т, 2012. 260 с.
3. Клиническая генетика. Учебное пособие к практическим занятиям / Бажора Ю.И., Шевеленкова А.В., Живац З.Н. и др.- Одеса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001.-146с.

Допоміжна література

1. Врожденные пороки развития: практ. руководство/ В.Н. Запорожан, И.Л. Бабий, С.Р. Галич [и др. - Одесса:ОНМедУ, 2012. - 320 с., илл.]
2. Генетическая медицина/ В.Н. Запорожан, В.А. Кордюм, Ю.И. Бажора и др.; За ред. В.Н. Запорожана. –Одесса: Одес.держ. ун-т, 2008. -432 с.
3. Генофонд і здоров'я населення: можливості сімейного лікаря в контексті профілактики захворювань / О.І.Тимченко, О.В. Линчак, Т.М. Поканєвич, О.В. Процюк, А.М. Приходько. Київ, 2012. 71с.
4. Гречаніна Ю.Б. Спадкові хвороби, які супроводжуються судомним синдромом. Учбовий посібник рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ. 2010, 83 с.
5. Гречаніна Ю.Б., Жаданов С.І., Гусар В.А., Васильєва О.В. «Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики». Учбовий посібник рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ. 2010, 71 с.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование : Атлас-справочник. 3-е узд., перераб. и дополн. – М.: Т-во научных зданий КМК; Авторская академія. 2007. 448 с., 236 ил.
7. Кеннет Л.Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. – М., Практика, 2011, 1024 с., 488 илл.
8. Медична генетика: Підручник/За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
9. Метаболические болезни: учебное пособие / Гречанина Ю.Б., Гречанина Е.Я., Белецкая С.В. – Харьков: ХНМУ, 2016. - 204 с.
10. Наказ МОЗ України: Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні №641/84 від 31.12.2003. –Київ, 2003. – 104.с. .
11. Тоцький В.М. Генетика: Підручник/3-тє вид., випр. та доп. - Одеса:Астропринт, 2008. -712 с.
12. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. – Elsevier, 2017. – 400 pp.

Інформаційні ресурси в інтернеті

1. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) - An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders http://omim.org/
2. https://ghr.nlm.nih.gov
3. https://www.orpha.net
4. https://rarediseases.org
5. Центр тестування – база ліцензійних тестових завдань «Крок»-2 http://testcentr.org.ua/
6. Бібліотека Університету Ушинського https://library.pdpu.edu.ua