

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Лекція 8

Тема: Методи медичної генетики

План:

1. Клініко-генеалогічний метод
2. Лабораторні медико-генетичні методи

1. КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ МЕТОД

Клініко-генеалогічний метод є головним важелем у медичній генетиці. Більшість діагнозів спадкової патології можна встановити саме за допомогою цього методу аналізу. Він вимагає повного та уважного обстеження хворого, цілеспрямованого збирання анамнезу (про репродукційну функцію та наявність аналогічних уражень серед членів ядерної родини та ряду поколінь за материнською й батьківською лініями), а також клінічного обстеження та інтерв'ювання усіх можливих для цього родичів пробанда.

Родовід має бути вивченим за вертикаллю (від покоління до покоління) та за горизонталлю (в межах окремих поколінь).

На основі медичного висновку вимальовується фенотип пробанда за особливою схемою, що відрізняється від записів в історії хвороби, зроблених лікарями не генетиками. Опис фенотипу починається з оцінки поведінки, фізичного розвитку (зріст, маса тіла), контактності хворого, його психічного стану та розумового розвитку залежно від віку. Далі лікар має звернути увагу та відмітити особливості зовнішності пробанда: форма черепа, ріст волосся, його структура і розміщення; форма та розташування вушних раковин (насідки на мочці вуха), брів, очних щілин та відстань між ними.

Треба описати форму лоба, носа, ротової щілини, губ, язика, нижньої та верхньої щелеп; наявність, кількість, особливості форми і росту зубів; тверде піднебіння, щілини губи та (чи) піднебіння; форму та розміри шиї, грудної клітки, хребта. Необхідно також детально обстежити верхні та нижні кінцівки, описати їх форму, кількість пальців, дерматогліфічні особливості (рисунки) долоней та підошв, позиції долоней, підошв.

Саме тому увага лікаря приділяється стану шкіри: відмічається її еластичність (чи навпаки), ріст волосся, вологість, пігментація, наявність атипових складок, висипання.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Можливість встановити точний діагноз великою мірою залежить від того, наскільки повно виявлені мікроаномалії розвитку, на які лікарі зазвичай не звертають належної уваги.

Дослідження стану внутрішніх органів традиційними методами пальпації, перкусії та аускультативної завершують клінічне обстеження пробанда. З анамнезу принципового значення набувають відомості про перебіг вагітності, строк пологів, маса та зріст дитини при народженні, акушерсько-гінекологічний анамнез матері та родини.

Опитування і клінічне обстеження якомога більшої кількості родичів пробанда має на меті виявлення носіїв патологічних генів як рецесивних, так і домінантних, втім і зчеплених зі статтю. Рецесивні алелі клінічно проявляються тільки в гомозиготному стані (має значення спорідненість батьків), домінантні — як в гомозиготному, так і в гетерозиготному наборі.

Разом з тим наявність та ступінь виразності клінічної симптоматики залежить від пенетрантності та експресивності певного гена.

Пенетрантність — частота або ймовірність прояву будь-якого домінантного гена, вона позначається процентним відношенням кількості осіб, у яких ген проявляється у фенотипі, до всіх носіїв цього гена.

Експресивність — ступінь фенотипового прояву гена, міра сили гена, що визначається ступенем розвитку ознаки.

У медичній генетиці термін «експресивність» використовується стосовно повноти виявлення синдрому, а не тільки певного симптому, бо саме синдром, а не симптом є наслідком однієї мутації (при менделюючих хворобах). Часто експресивність моногенного синдрому залежить від статі пробанда. Результатом клініко-генеалогічного обстеження родини є запис фенотипу, родовід, визначення типу успадкування патології та попередній діагноз. Під час складання родоводу використовуються графічні символи. У родоводі (генеалогічному дереві) покоління позначаються римськими цифрами, починаючи з покоління пробанда (0), а кожна людина в одному поколінні – арабськими цифрами.

Особа (пробанд), що звернулася до лікаря, відмічається стрілкою. Таким чином, кожна особа з обстеженої родини має свій номер, що відбиває його місце у родоводі.

Після встановлення на I етапі попереднього діагнозу (на основі клініко-генеалогічного аналізу) необхідно провести диференційовану діагностику з подібними за клінікою

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



синдромами, генокопіями та фенокопіями цієї патології, з метою верифікації діагнозу. При цьому широко застосовуються консультації відповідних спеціалістів: офтальмолога, невропатолога, психіатра, кардіолога, ортопеда та інших, склад яких визначається в кожному окремому випадку. Такому пробанду та членам родини призначаються лабораторні та апаратурні дослідження: рентгенографія черепа, кінцівок, хребта (встановлення кісткового віку, виявлення аномалій), ультразвукове дослідження, загальні аналізи крові і сечі, функціональне та лабораторне обстеження серцево-судинної, травної, дихальної, імунної, ендокринної, сечо-статевої та центрально-нервової систем. І знову ж обсяг та комплекс цих обстежень у кожному випадку ґрунтується на конкретних гіпотезах щодо діагнозу, наявності — відсутності змін, що характерні для підозрюваної патології. Ці дії складуть II етап медико-генетичного обстеження. У деяких випадках вирішальним може бути результат аналізу ендокринного статусу хворого, в інших — імунного статусу чи гістологічного дослідження біопсійного матеріалу.

Встановити діагноз в родинах, що раніше мали випадки дитячої смертності істотно допоможуть протоколи розтину.

Більшість спадкових синдромів зустрічається в популяції дуже рідко (1×10^3 — 1×10^6), тому для верифікації діагнозу слід порівнювати конкретний випадок, з описаними в літературі (атласи, монографії, каталоги, комп'ютерні діагностичні програми, наприклад, «Possum»). У разі спадкової патології точність діагнозу визначає не тільки тактику лікування хворого, прогноз його життя та перебігу хвороби, але й успішність медико-генетичного консультування як хворого (формування адаптивного середовища, вибір професії, подружньої пари, прогноз дітонародження), так і членів його родини — вчасне виявлення уражених індивідумів, пренатальна діагностика, профілактичне лікування, прекоцепційна профілактика, ступінь ризику народження хворих дітей.

Вищевикладене дозволяє зробити висновок: діагностика спадкової патології, успішність її лікування та попередження залежить передусім від компетентності, освіченості лікаря, володіння генетичним мисленням більшою мірою, ніж від наявності дорогої апаратури, реактивів, спеціалізованих установ тощо.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



2. ЛАБОРАТОРНІ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ

Лабораторні медико-генетичні методи обстеження мають високу чутливість, що дозволяє однозначно визначити діагноз, характер та локалізацію спадкового дефекту на рівні продукту гена, мутації в гені, хромосомі, геномі.

Ці методи незамінні при масових скринінгах патології, пренатальній інвазивній діагностиці, виявленні носія патологічного алеля, встановленні батьківства, доклінічній діагностиці патології.

Цитогенетичний метод використовується для дослідження кількості та якості структури хромосом, виявлення хромосомної патології, мозаїцизма, встановлення носіїв збалансованої хромосомної аномалії. До різновидів цього методу відносять різні способи диференційованого фарбування хромосом, з використанням люмінісцентних та радіоактивних маркерів, молекулярно цитогенетичні методи (гібридизація *in situ*, FISH-метод тощо).

Завдяки застосуванню цього методу все більше патологій розвитку людини переміщується з категорії незнаних, спорадичних хвороб до групи хромосомних та успадкованих.

Спеціальні біохімічні методи скеровані на виявлення специфічних продуктів порушеної роботи генів — вільних амінокислот, ліпідів, глікопротеїдів, вуглеводів, ферментів та їх інгібіторів, хибних метаболітів в крові, сечі, тканинах та клітинах організму, амніотичній рідині, хоріоні тощо, а також мінерального дисбалансу.

Дерматогліфічний метод полягає у вивченні малюнків з гребінців, ліній та складок шкіри на долонях та підшвах, а також на долоневих повернях пальців.

Цим методом досконало володіють деякі ясновидці, віщуни, цигани, але поки що він мало відомий лікарям.

Разом з тим одночасне формування рисунків на шкірі вказаних частин тіла та розвиток мозку в ембріональному періоді дає підстави вважати, що дерматогліфічний метод має значні потенційні можливості, які ще чекають на широке застосування в медичній практиці.

Мікробіологічні методи застосовуються для виявлення продуктів метаболізму в матеріалі від хворих шляхом реєстрації здатності до розмноження в їх присутності залежних мікроорганізмів (ауксотрофів), як у випадку фенілкетонурії.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Молекулярно-генетичні методи дозволяють поставити діагноз носійства певного алелю (в тому числі мутантного) на рівні кодового домену в ДНК, навіть за відсутності продукту експресії гена, визначити гомозиготний чи гетерозиготний стан останнього. Суттю цих методів є використання специфічності роботи ферментів, що розрізають нуклеїнові кислоти, принципу комплементарності нуклеотидних послідовностей та вибіркового розмноження (реплікація, ампліфікація) дволанцюгових ділянок ДНК, здатності будувати відсутні ділянки цих структур в умовах пробірки, а не клітини чи організму. Саме на вказану групу покладаються сподівання щодо вирішення проблем пренатальної, доімплантаційної і навіть прекоцепційної діагностики, встановлення батьківства або особи злочинця тощо. Ці специфічні, універсальні методи можуть використовуватися в практиці охорони здоров'я, за умови достатнього фінансування. Єдиним недоліком молекулярно-генетичних методів є те, що вони дуже дорого коштують.

У царинах генетики людини та медичної генетики використовуються також популяційні, варіаційно-статистичні методи, метод досліджень на близнюках, які дають можливість вивчати роль спадковості та середовища у розвитку хвороби, розповсюдженні спадкової патології та носійства патологічних алелів в конкретній популяції, встановлювати значення сегрегаційного вантажу і мутаційного тиску.

Використані джерела:

1. Запорожан В. М. Та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с. ISBN 966-7733-66-1
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
3. 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.