



Профілактика та лікування спадкових хвороб

ЛЕКЦІЯ 14



План:

1. Первинна профілактика
2. Вторинна профілактика
3. Генетичний моніторинг популяцій
4. Медико-генетичне консультування
5. Преконцепційна профілактика
6. Пренатальна діагностика
7. Інвазійні методи діагностики



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.



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 близькості споріднених шлюбів, 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 близькосторіднених шлюбів.
 1. Медико-генетичне консультування сімей, які мають хвору дитину (ретроспективне) або до дітонародження (проспективне).
 2. 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.
 1. 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 мінімальними 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, редуційні 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».



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

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

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

Медико-генетичне консультування



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 генезу.**



1. **Несприятливі впливи у ранні терміни вагітності (захворювання, діагностичні або лікувальні процедури, прийом медикаментів).**
2. **Ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання з раннього терміну, яка не піддається терапії, багатоводдя і маловоддя).**
3. **Патологія плода, виявлена при ультразвуковому дослідженні.**
4. **Зміна показників скринінгових факторів: PAPP-A, альфа-фетопротеїну, хоріонічного гонадотропіну, естріолу.**
5. **Наявність у подружжя шкідливих факторів, пов'язаних із професією.**
6. **Первинна аменорея, порушення менструального циклу невстановленого генезу.**
7. **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 направляти 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.



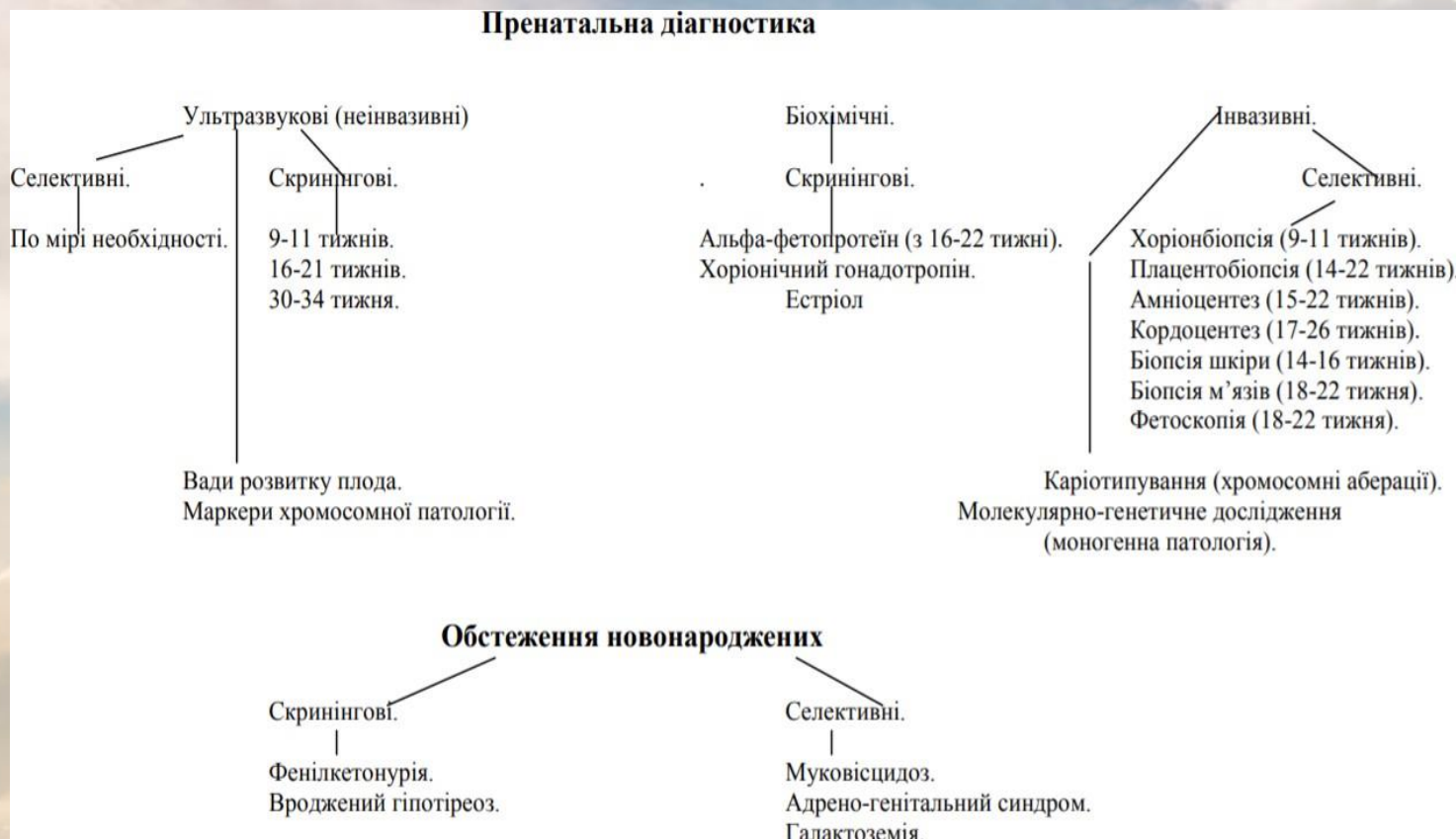
Преконцепційна профілактика спадкових хвороб складається з 4 етапів:

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



Ультразвукове дослідження. Основна задача першого дослідження (9-11 тиж) – підтвердити, що плід живий, вимірюючи частоту серцебиття; найбільше точно визначити термін вагітності, вимірюючи 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 плоду, 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 підвищується при відкритих дефектах нервової трубки, тератомах, омфалоцеле, гастрошизисі, агенезії нирок, обструктивних ураженнях сечовивідних шляхів, атрезії 12-палої кишки, діафрагмальній грижі тощо. Знижується вміст АФП в крові при хромосомних абераціях 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.



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. Помогайбо В.М. Генетика людини : навч. посіб. Київ : ВЦ «Академія», 2014. 280 с.**
- 4. Рубан Э.Д. Генетика человека с основами медицинской генетики : учебник. Ростов-на-Дону : Феникс, 2015. 319 с.**
- 5. Korf, Bruce R. Human Genetics and Genomics. 4-th edition. Wiley-Blackwell, 2013. 281 p.**



Дякую за увагу!

