

УДК 612.6.05:614.254

Н.І. Підвисоцька

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТА ПРОБЛЕМИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУ- ВАННЯ

Ключові слова: спадкова пато-
логія, пробанд, медико-генетичне
консультування.

Резюме. Висвітлені сучасні можливості, проблеми та перспек-
тиви медико-генетичного консультування. Концептуальною
основою організації медико-генетичної служби дітям слід
вважати максимальне використання досягнутих можливостей
діагностики, лікування та попередження спадкової та урод-
женої патології. Медико-генетична допомога дітям повинна
бути забезпечена на всіх етапах - від виявлення спадкових хвороб
до їх лікування в спеціалізованій клініці, наступного система-
тичного диспансерного спостереження та проведення генетич-
ного (проспективного або ретроспективного) консультування
сімей.

Вступ

Спадкова та вроджена патологія займає одне з чільних місць в структурі захворюваності та смертності населення. За даними ВООЗ щорічно народжується близько 8 млн. новонароджених з уродженими вадами розвитку, хромосомними та генними захворюваннями. Близько 7,5-8% населення потребує медико-генетичного консультування (МГК), включаючи проспективне консультування [6].

Спадкові захворювання розповсюджені з різною частотою - від 1:10000 (фенілкетонурія), 1:3000 (уроджений гіпотиреоз), 1:50 (таласемія в навколосередземноморському регіоні) до спорадичних випадків окремих рідкісних синдромів, при цьому характерним є коливання частоти певних спадкових захворювань у різних популяціях, етнічних та вікових групах.

Залежно від рівня порушення генетичної інформації, вирізняють наступні групи спадкової патології:

1) хромосомні синдроми, при яких змінюється кількість або структура хромосом (синдром Дауна, Патау, Шерешевського-Тернера тощо);

2) моногенні захворювання (менделюючі захворювання - ті, що успадковуються згідно законів Менделя: ахондроплазія, адреногенітальний синдром, муковісцидоз тощо);

3) мультифакторні або захворювання зі спадковою схильністю, які зумовлені поєднаною дією генетичних і факторів середовища та включають уроджені вади розвитку (щілина губи та піднебіння, пілоростеноз тощо), нервові та психічні захворювання (епілепсія, шизофренія тощо), внутрішні хвороби середнього віку (гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, псоріаз тощо);

4) мітохондріальні захворювання, пов'язані з

мутаціями в ДНК мітохондрій (синдроми Пірсона, Кернса-Сейра тощо).

Окрему групу становлять захворювання з неklasичним типом успадкування, зокрема хвороби імпринтингу, експансії тринуклеотидних повторів тощо.

Існують наступні підходи до профілактики спадкової патології: сімейна профілактика через МГК; популяційна профілактика, яка ґрунтується на спеціальних програмах скринінгу спадкових захворювань, виявленні гетерозиготних носіїв мутантних генів, а також на різних санітарно-гігієнічних заходах, спрямованих на виявлення шкідливих виробничих факторів та несприятливих впливів навколишнього середовища. Загальною ланкою обох підходів є МГК [6, 9].

Історичні дані

Інститут медико-генетичних консультацій почав формуватися в усіх країнах, в першу чергу в США та Великобританії після Другої світової війни. Вперше дані про типи успадкування деяких захворювань та ймовірності їх повтору в сім'ї трапляються в книзі лондонського лікаря

Д. Адамса "Філософський трактат про спадкові властивості людської раси" (1814). Принципи МГК у сучасному розумінні були викладені в серії публікацій американського генетика Шелдона Ріда (1947, 1955), в яких він сформулював цілі і задачі, зміст МГК та визначив його як соціальну службу, спрямовану на допомогу сім'ї без відносного впливу на суспільство та політику. Насправді, перший кабінет по МГК був організований у 1941 році

Д. Нілом у Мічиганському університеті (США). Але ще раніше, наприкінці 20-х років ХХ ст., відомий генетик та невропатолог С.Н. Давиденков вперше в світі не тільки теоретично сфор-

мулював, але і реалізував на практиці принципи організації МГК, як центрів профілактики спадкових хвороб.

Розвиток МГК загальмувався в 30-ті роки ХХ ст. у зв'язку із тим, що евгенікою стали прикриватися реакціонери та расисти для обґрунтування неповноцінності окремих народів та соціальних груп, що призвело в Німеччині до геноциду, расової дискримінації та введення примусової стерилізації як методу для "оздоровлення раси". Але з 60-70 рр. минулого століття в різних країнах спостерігалось відродження та інтенсивний розвиток МГК, що було пов'язано з успіхами медичної генетики. В наш час у світі нараховується більше 1200 генетичних консультацій.

Визначення МГК

За визначенням робочого комітету Американського товариства генетики людини (1974), МГК - це "... комунікативний процес, який вирішує проблеми людини у зв'язку з визначенням ризику виникнення в родині спадкової патології. Цей процес полягає в спробі одного або декількох кваліфікованих спеціалістів пояснити пацієнту або його сім'ї діагноз, тип успадкування, основні прояви, перебіг та доступне лікування спадкового захворювання; допомогти сім'ї прийняти правильне рішення відносно репродуктивної поведінки з врахуванням величини повторного ризику та вибрати тактику відповідно до цього рішення, враховуючи ступінь ризику та сімейну мету. Також генетик-консультант повинен допомогти пацієнту адаптуватися до наявності даної патології в родині та ризику повторення захворювання".

Ці визначення формують основні задачі МГК: встановлення точного діагнозу спадкового захворювання; визначення типу успадкування захворювання в даній сім'ї; розрахунок ризику повтору захворювання в сім'ї; визначення найбільш ефективного способу профілактики; роз'яснення змісту зібраної та проаналізованої інформації, медико-генетичного прогнозу та можливих методів профілактики [2, 5, 7, 8].

МКГ з приводу оцінки генетичного прогнозу поділяється на дві групи: проспективне як найбільш ефективний вид профілактики уродженої та спадкової патології, коли ризик народження хворої дитини визначається ще до вагітності або на ранньому її терміні (в родині відсутня хвора дитина, але існує ризик її народження) та ретроспективне - коли йдеться про здоров'я майбутніх дітей після народження хворої дитини в сім'ї.

Достовірність медико-генетичного прогнозу залежить від точного діагнозу, знання даних літератури, адекватності використання методів розрахунку генетичного ризику.

Точний діагноз захворювання є необхідною умовою для будь-якої консультації, оскільки на його основі базується генетичний прогноз для всієї сім'ї. При спадкових захворюваннях у патологічний процес включаються практично всі органи та системи людини, оскільки мутантні гени можуть автономно експресуватися в будь-якій тканині. Крім цього, один ген часто проявляє множинні ефекти (плейотропна дія гена), в результаті чого одночасно вражаються декілька органів.

Процес діагностики спадкового захворювання, як правило, складний та вимагає проведення комплексу спеціальних досліджень. Лише для деяких захворювань діагноз можна встановити за наявністю характерних симптомів, які виступають головними діагностичними критеріями. Допоміжну роль при цьому відіграють спеціально розроблені комп'ютеризовані діагностичні системи (зокрема, POSSUM, Лондонська база даних, Mac Kusik) та різноманітна довідкова література. Так, для синдрому Секеля патогномічні ознаки наступні: низький зріст, мікроцефалія, вузьке обличчя, великий клювоподібний ніс, великі очі; для синдрому Корнелії-де-Ланге типовим є наявність мікроцефалії, синофризу (зрощених на перенісці брів), гірсутизму, короткого носу з відкритими ніздрями, загнутої всередину верхньої губи, аномалій кінцівок (короткі пальці з мікротелією або відсутність кількох пальців); для синдрому Лоуренса-Муна-Барде-Бідля характерні ожиріння, маленькі кисті, полідактилія, гіпогеніталізм, пігментна дегенерація сітківки; для синдрому Блума типовими є низький зріст, вузьке обличчя з масивним носом та гіпоплазією вилицевих ділянок, телеангіектатична еритема [1, 3, 4].

Проте легкість діагностики таких типових синдромів є вдаваною, оскільки можна не знати патогномічної цінності симптомів і не висувати діагноз, і в той же час існує небезпека переоцінки значення симптому та встановлення хибного діагнозу. Тому правилом МГК є уважне обстеження пацієнта (пробанда) з обов'язковим застосуванням клінічно-генеалогічного методу за стандартною методикою з соматогенетичним аналізом та особистим оглядом родичів пацієнта. Лікар-генетик, який запідозрив певне спадкове захворювання, ставить перед своїми колегами (окулістом, ортопедом, ендокринологом) конкретну задачу щодо виявлення певних симптомів, наприклад, симптому "вишневої кісточки" при гангліозидозах; скелетної аномалії у вигляді двосторонньої відсутності променевих кісток при TAR-синдромі; гіпермобільності крупних та мілких суглобів з гіперрозтяжністю шкіри при синд-

ромі Елерса-Данло тощо.

МГК володіє достатнім арсеналом специфічних методів, що дозволяють уточнити діагноз, головні з яких - клінічно-генеалогічні, цитогенетичні, спеціальні біохімічні, методи ДНК-діагностики. Оскільки в наш час гени більшості спадкових хвороб картовані, виділені та клоновані, діагностичні можливості, включаючи пресимптоматичну та пренатальну діагностику, значно розширюються, та, відповідно, зростає точність прогнозування патології [1, 11].

Розрахунок повторного генетичного ризику

Обов'язковою умовою МГК є встановлення походження змін у генетичній інформації даної сім'ї: внаслідок передачі мутантних генів по поколіннях (генетичний ризик для нащадків становитиме 25-50% залежно від типу успадкування) або як результат нової мутації, яка виникла вперше в досліджуваному родоводі (при цьому генетичний ризик не перевищує загально-популяційний та становить 1-5%). У той же час необхідно враховувати такі явища, як неповна пенетрантність (частота прояву мутантного гена в гетерозиготному стані), варіабельна експресивність (ступінь прояву ознаки), ганадальний мозаїцизм (наявність мутацій лише в гермінативному епітелії). Ускладнює точний ризик та прогноз потомства і невідповідність біологічного та соціального батьківства та материнства, що приховується від лікаря-генетика.

При консультуванні сімей зі спадковими захворюваннями лікар-генетик, опираючись на закони менделівської генетики та математичні правила теорії ймовірностей, розраховує кількісні оцінки ризику, які і є основою генетичного прогнозу.

Існують два підходи до оцінки генетичного ризику: теоретичні розрахунки, основані на законах формальної генетики та емпіричні дані [10, 12, 13]. Для менделюючих (моногенних) захворювань чітко розроблені теоретичні основи оцінки генетичного ризику, тому основна задача зводиться до ідентифікації генотипу, що лежить в основі захворювання. Якщо у пробанда встановлена знову виникла мутація, то в оцінці ризику для сибсів використовуються популяційні дані про частоту мутування μ ($\mu=10^{-6}$). При захворюваннях з нетиповим успадкуванням консультування часто ґрунтується на методі "чорного ящика", тобто на емпіричних даних. У таких випадках формальний генетичний аналіз, направлений на точне прогнозування, пов'язаний із використанням спеціальних генетичних моделей та складних математичних методів.

У практиці МГК розрахунок ризику при хро-

мосомній патології оснований на емпіричних даних (таблиці емпіричного ризику). При спорадичних випадках числових перебудов ризик оцінюється на підставі емпіричних даних для кожного типу аномалій та віку матері. При мозаїцизмі використовується наступна формула: $[X:(2-X)] \times K$, де X - доля аномального клітинного клону, K - коефіцієнт елімінації незбалансованих зигот в ембріогенезі. При структурних перебудовах емпіричні дані комбінуються з теоретичними розрахунками.

При мультифакторних захворюваннях також використовують емпіричні значення ризику, які залежать від ряду факторів: сімейної частоти, статі пробанда, успадкованої ознаки, тяжкості ураження, форми захворювання.

Можливості МКГ значно розширює пренатальна діагностика, яка дозволяє ймовірний прогноз перевести в однозначну відповідь щодо наявності чи відсутності захворювання у плода. Основними методами пренатальної діагностики, які використовуються в практиці МГК, є неінвазивні: УЗД плоду в терміні 14-20 тижнів вагітності, за допомогою якого можна виявити 70-80% всієї уродженої патології; біохімічне та імунологічне дослідження маркерів у сироватці крові та інвазивні методи (амніоцентез, біопсія хоріона, кордоцентез), які забезпечують внутрішньоутробну діагностику всіх хромосомних хвороб шляхом цитогенетичного аналізу та більшості спадкових порушень обміну та спадкових синдромів за допомогою біохімічних та молекулярно-генетичних методів.

Заключні етапи консультування дуже відповідальні. Якби досконалі розрахунки ризику ми не використовували, якби достовірні методи генетичних досліджень ми б не впроваджували, мета МГК не буде досягнена, якщо пацієнти будуть неправильно тлумачити отриману від лікаря генетика інформацію. В розвинених країнах світу основним принципом заключного етапу МГК є недирективність. Родина одержує вичерпну інформацію про результати проведених досліджень та прогноз здоров'я майбутньої дитини або тієї, що вже народилася, але рішення про подальші репродуктивні процеси сім'я приймає самостійно. Такий підхід передбачає головним завданням МГК допомогу родинам в усвідомленні суті наявної спадкової патології та прийнятті вірного рішення.

Таким чином, на сучасному етапі розвитку МГК поряд із основною метою профілактики уродженої та спадкової патології в сім'ї, виникає інша, не менш вагома мета - досягнення психологічного благополуччя в адаптації до ризику та

появи спадкової патології в родині. Самим оптимальним варіантом функціонування МГК є досягнення консенсусу цих двох цілей.

Важливу роль у ефективному функціонуванні МГК як основної ланки системи охорони здоров'я відіграє правильне розуміння його задач та можливостей лікарями різного профілю. Характер лікарських звернень не тільки сприяє правильному та обґрунтованому формуванню контингенту осіб, які спрямовуються на консультацію, а також значно впливає на тривалість проведення та її завершеність.

Сьогодні все більшого розповсюдження набуває досить ефективний вид медичної допомоги сім'ям, в яких народилася дитина з уродженою патологією, - прекоцепційна профілактика. Це система заходів, індивідуальних для кожної родини з урахуванням всіх генетичних особливостей, стану здоров'я, професійних та побутових шкідливих впливів у майбутніх батьків, можливостей проведення профілактичних заходів. Метою профілактики є створення оптимальних умов для дозрівання яйцеклітини, імплантації та раннього розвитку зиготи. Прекоцепційна профілактика виявилася найбільш ефективною при дефектах невральної трубки, щілинах губи та/або піднебіння, редукційних вадах кінцівок, уроджених вадах серця, дефектах уринарного тракту.

Література. 1. Бочкова Н.П. Наследственные синдромы: национальное руководство / Бочков Н.П., Гунтер Е.К., Пузырев В.П. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 936 с. 2. Гречаніна О.Я. Медична генетика: Підручник / За ред. О.Я. Гречаніної, Р.В. Богатирьової, О.П. Волосовця - Київ: Медицина, - 536 с. 3. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Девиду Смигу. Атлас-справочник; [пер. с англ. А.Г. Азова, И.А. Ивановой, А.В. Мишарина и др.] - М.: Практика, 2011. - 1024 с. 4. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е.И. Семанова, О.Е. Бенникова. - [2-е изд.]. - М.: Практика, 1996. - 416 с. 5. Мерфи Э.А. Основы медико-генетического консультирования / Э.А. Мерфи, Г.А. Чейз; под ред. Н.П. Бочкова. - М.: Медицина, 1979. - 398 с. 6. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом-синдром-болезнь) / П.В. Новиков - М., "Триада-Х", 2009 - 432 с. 7. Основы медичної генетики / [Пішак В.П., Мещин І.Ф., Пішак О.В., Мислицький В.Ф.] - Чернівці, 2000. - 248 с. 8. Клінічна генетика / [Сорокман Т.В., Пішак В.П., Ластівка І.В. та ін.] - Чернівці, 2006. - 450 с. 9. Сти-

венсон А. Медико-генетическое консультирование / А. Стивенсон, Б. Дэвисон.; под ред. Ю.Я. Керкис - М.: Мир, 1972. - 504 с. 10. Фогель Ф. Генетика человека / Ф. Фогель, А. Мотульски. - М.: Мир, 1990, том 2. - 378 с.; ил. 11. Peter S. Harper. Practical Genetic Counseling / Peter S. Harper - 6th ed. - London: ARNOLD, 2004. - 409 p. 12. Young I.D. Introduction to Risk Calculation in Genetic Counseling / Young I.D. - 3rd ed. - New York, NY: New York, Press, 2007. - 241 p. 13. Young I.D. Risk estimation in genetic counselling // Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. - 4th ed. - London: Churchill Livingstone, 2002. - P. 675-689.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Н.И. Пидвысоцкая

Резюме. Высветлены современные возможности, проблемы и перспективы медико-генетического консультирования. Концептуальной основой организации медико-генетической службы детям следует считать максимальное использование достигнутых возможностей диагностики, лечения и предупреждения наследственной патологии. Медико-генетическая помощь детям должна быть обеспечена на всех этапах - от выявления наследственных болезней до их лечения в специализированной клинике, последующего систематического диспансерного наблюдения и проведения генетического (проспективного или ретроспективного) консультирования семей.

Ключевые слова: наследственная патология, пробанд, медико-генетическое консультирование.

MODERN PRINCIPLES AND PROBLEMS OF MEDICAL-GENETIC CONSULTATION

N.I. Pidvysotska

Abstract. The article highlights modern possibilities, problems and prospects of medical-genetic consultation. The conceptual basis of organization of medical-genetic services for children should be regarded as maximum use of the achieved possibilities of diagnosis, treatment and prevention of hereditary and congenital diseases. Medical-genetic assistance for children should be ensured at all stages - from the detection of hereditary diseases to their treatment in a specialized clinic, the following systematic dispensary observation and genetic (retrospective or prospective) consultation of the families.

Keywords: hereditary pathology, proband, medical-genetic consultation.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №2 (52). - P. 244-247.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Н.И. Пидвысоцкая, 2015