

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра медичної біології та хімії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

01 вересня 2025 року

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 «Медицина»

Освітньо-професійна програма: Медицина

Затверджено:

Засіданням кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету

Протокол № ____1__ від «__27__».____08____ 2025 р.

Завідувач кафедри



Геннадій СТЕПАНОВ

Розробники:

д.мед.н., професор Юрій БАЖОРА;

к.мед.н., доцентка Алла ШЕВЕЛЕНКОВА;

к.мед.н., доцентка Марина ЧЕСНОКОВА;

к.мед.н., доцентка Неллі ЛЕВИЦЬКА;

к.біол.н., доцент Олександр КОМЛЕВОЙ

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Практичне заняття № 1

Тема: Класифікація і етіологія спадкових хвороб

Мета: засвоїти уміння самостійно використовувати знання про мутаційну мінливість для визначення етіології моногенних, хромосомних і мультифакторіальних хвороб. Оволодіти навичками визначення типу мутацій.

Основні поняття: Мутації, генні мутації, хромосомні мутації, поліплоїдія, анеуплоїдія, спонтанні мутації, індуковані мутації, мутагенні фактори, соматичні мутації, генеративні мутації, мозаїцизм, спадкові хвороби

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі

Навчальний час 4 години

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Актуальність теми пов'язана із високою частотою спадкової патології в популяції. Підходи до діагностики, профілактики спадкових хвороб базуються на розумінні її етіології – тобто мутацій. Таким чином тема є базою для розуміння медичної генетики.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання семінарського заняття.

Студент повинен знати:

- класифікацію та загальну характеристику спадкових хвороб,
- значення мутацій як етіологічного фактору спадкових хвороб,
- класифікацію мутацій за характером зміни генотипу,
- значення соматичних і генеративних мутацій,
- поняття про спонтанні і індуковані мутації, класифікацію мутагенних факторів
- поняття, ефекти геномного імпринтингу,
- значення летальних мутацій в перинатальній, ранній дитячій і дитячій смертності, зв'язок з безпліддям, спонтанними абортами

На основі теоретичних знань з теми:

вміти: Пояснити етіологію спадкової хвороби, визначати типи мутації

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття

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. Динамічні мутації — експансії тринуклеотидних повторів.
6. Що таке хромосомні аберації? Типи хромосомної аберації. Збалансовані і незбалансовані мутації..
7. Що таке геномні мутації? Види геномних мутацій — поліплоїдії і анеуплоїдії (гетероплоїдії).
8. Що таке мутагенні фактори? Фізичні, хімічні і біологічні мутагени.
9. Геномний імпринтинг. Метилування ДНК — молекулярний механізм геномного імпринтингу. Хвороби геномного імпринтингу.

10. Що таке уніпарентна диплоїдія, дисомія, ізодисомія. Медичне значення цього феномена.

2.3 Тестові завдання для перевірки базових знань за темою практичного заняття:

Завдання 1: Оберіть одну правильну відповідь.

1. У абортіваного ембріона каріотип 69, ХХУ. Яка це мутація?

- A. Триплоїдія
- B. Трисомія
- C. Тетраплоїдія
- D. Дуплікація
- E. Делеція

2. У вагітної жінки проведено плацентоцентез. При цитогенетичному дослідженні клітин тканини плаценти визначено каріотип 45, X. Яка це мутація?

- A. Нулесомія.
- B. Трисомія.
- C. Моносомія
- D. Дуплікація
- E. Делеція

3. 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

4. При дослідженні каріотипу новонародженого з місяцеподібним обличчям, специфічним криком виявлена делеція короткого плеча 5 хромосоми. Яка 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 наборі хромосом є одна зайва хромосома
- E. Геномна мутація — відсутність однієї хромосоми в диплоїдному наборі

5. 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 негомолотичну
- E. Перенесення ділянки хромосоми в інше місце цієї ж хромосоми

6. 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

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

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

8. У абортіваного ембріона каріотип 47, XX, + 21. Яка це мутація?

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

9. 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 %

- В. 5 %
- С. 15 %
- Д. 60 %
- Е. 84 %

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

- А. Моносомія по Х-хромосомі
- В. Трисомія за статевими хромосомами
- С. Тетрасомія за статевими хромосомами
- Д. Трисомія за аутосомами
- Е. Моносомія за аутосомами

11. Делеція однієї і тієї ж ділянки довгого плеча 15 хромосоми може причиною у людини двох різних захворювань (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?

- А. Мутація
- В. Геномний імпринтинг
- С. Генокопія
- Д. Модифікація
- Е. Фенокопія

12. 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?

- А. Уніпарентна ізодисомія
- В. Уніпарентна диплоїдія
- С. Уніпарентна дисомія
- Д. Гонадний мозаїцизм
- Е. Геномний імпринтинг

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

- А. Уніпарентна дисомія
- В. Гонадний мозаїцизм
- С. Хімеризм
- Д. Уніпарентна диплоїдія
- Е. Геномний імпринтинг

14. Інактивація Х-хромосоми (утворення тілець Барра) найкраще описується одним з наступних тверджень.

- А. Процес йде в підлітковому періоді
- В. Інактивуються всі гени, локалізовані в Х-хромосомі

С. Забезпечує компенсацію дози генів, зчеплених з Х-хромосомою

Д. Процес відповідальний за фенотипічні зміни, які спостерігаються при синдромі Шерешевського — Тернера

Е. Спостерігається в нормі у плодів чоловічої і жіночої статі

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

А. Експансією тринуклеотидних повторів

В. Мутаціями генів мітохондрій

С. Геномним імпринтингом

Д. Мікроделеціями

Е. Гонадним мозаїцизмом

16. Уніпарентна дисомія може бути найкраще описана одним з наступних тверджень:

А. Виникає, якщо обидві хромосоми з пари успадковуються від одного батька

В. Пояснює успадкування зайвої 21 хромосоми при синдромі Дауна від матері

С. Означає, що всі хромосоми в диплоїдному наборі успадковані від одного батька

Д. Найчастіша причина триплоїдії

Е. Може призвести до фенотипічного прояву аутосомно-рецесивної ознаки у гетерозиготи

17. У медико-генетичний центр звернулася сім'я. Чоловік і жінка здорові, молоді. У жінки в анамнезі 4 спонтанні аборти в ранньому терміні. Дослідження каріотипів подружжя показало, що у жінки 45 хромосом, але одна з хромосом 13 подовжена і містить генетичний матеріал довгого плеча 15 хромосоми. Яка це мутація?

А. Реципрокна транслокація

В. Робертсонівська транслокація

С. Трисомія

Д. Дуплікація

Е. Інверсія

1-A, 2-C, 3-B, 4-B, 5-C, 6-D, 7-D, 8-E, 9-D, 10-E, 11-B, 12A, 13-C, 14-C, 15-A, 16-A, 17-B.

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 невинуватливої інактивації строго визначених генів батька або матері
6. Визначає ефект батьківського походження в експресії деяких генів
7. Призводить до мозаїцизму в експресії деяких генів

Еталони відповідей.

A -3,5,6 B -1,4,7 C -6 D-2

III. Формування професійних вмінь, практичних навичок (оволодіння навичками..., проведення курації, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо):

3.1.3міст завдань:

Робота 1. Проаналізувати ситуаційні задачі і визначити тип мутації (соматичні, генеративні, спонтанні, індуковані, генні, хромосомні, геномні)

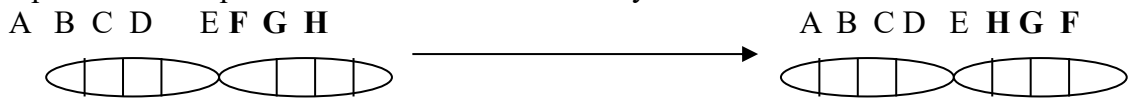
1. У клітинах ембріона людини 69 хромосом. Яка це мутація? Як могла утворитися клітина з таким набором хромосом?
2. У жінки, яка працює на підприємстві хімічної промисловості, сталася генна мутація в клітинах печінки. Як називається така мутація? Чи буде вона передана нащадкам? Яке її медичне значення?
3. В гені з нормальною послідовністю нуклеотидів АТГ-ЦГЦ-ТТГ-ГГЦ після мутації послідовність нуклеотидів стала: АТГ-ЦГГ-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 вади?
5. У двох здорових батьків - гетерозиготних носіїв рецесивного гена альбінізму народилася дитина з альбінізмом. Яким видом мінливості можна пояснити народження хворої дитини в цій родині? Який механізм мінливості?
6. Представлена хромосома людини до і після мутації.



Яка це мутація? Як могла сформуватися така мутація?

7. В культурі клітин людини виявлено клітину з 44 хромосомами. Яка це мутація? Як могла утворитися клітина з таким набором хромосом? Які можливі наслідки такої мутації?

8. При обстеженні каріотипу чоловіка з безпліддям виявлені два типи клітин - з нормальним набором хромосом і клітини з 47 хромосомами (зайва X-хромосома). Як називається організм з різними типами клітин? Який тип мутації в клітинах зі зміненим набором хромосом? Який механізм утворення такої мутації?
9. Представлена хромосома людини до і після мутації.



- Яка це мутація? Механізми її формування.
10. В клітині ембріона людини 45 хромосоми. Яка це мутація? Як могла утворитися клітина з таким набором хромосом? Які можливі наслідки такої мутації? Приклад хвороби внаслідок такої мутації.
11. В процесі овогенезу порушилося розходження статевих хромосом до полюсів клітини. Який набір хромосом буде в яйцеклітині? Який набір хромосом може бути в зиготі після запліднення такої яйцеклітини сперматозоїдом з нормальним набором хромосом. Які хвороби можуть бути у дітей?
12. У дитини діагностовано рахіт внаслідок дефіциту вітаміну D. Прикладом якої мінливості є це захворювання? Чи буде така хвороба передана нащадкам?
13. У хворого з лейкозом в клітинах червоного кісткового мозку виявлена хромосомна аберація - делеція в одній з хромосом. Чи буде така мутація передана нащадкам? Який можливий механізм виникнення і наслідки такої мутації?
14. Представлена послідовність нуклеотидів в гені до і після мутації.
 ATGCTATCCGC ATTCGATCCGC
 Як називається така мутація? Як називаються захворювання, які виникають внаслідок мутацій в генах?
15. В процесі овогенезу порушилося розходження 21-ї пари хромосом при мейозі. Який набір хромосом може бути в яйцеклітині жінки? Чи може така мутація бути передана нащадкам? Який це тип мутації? Який набір хромосом може бути в зиготі після запліднення такої яйцеклітини сперматозоїдом з нормальним набором хромосом. Яка хвороба може бути у дітей?
16. У жінки, яка перенесла в процесі вагітності краснуху народилася дитина з вадами головного мозку і очей. Прикладом якої мінливості можуть бути вади розвитку у дитини? Як називаються чинники, які можуть викликати цю патологію?
17. У хворого на серпоподібно-клітинну анемію в глобіні (білок гемоглобіну) відбувається заміна Глутамінової кислоти на Валін. Як називається така мутація? Як вона може виникнути?
18. Один з можливих механізмів хромосомних аберацій - транслокація. У чому суть цієї мутації? Який механізм її виникнення?

3.2. рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань, професійні алгоритми.

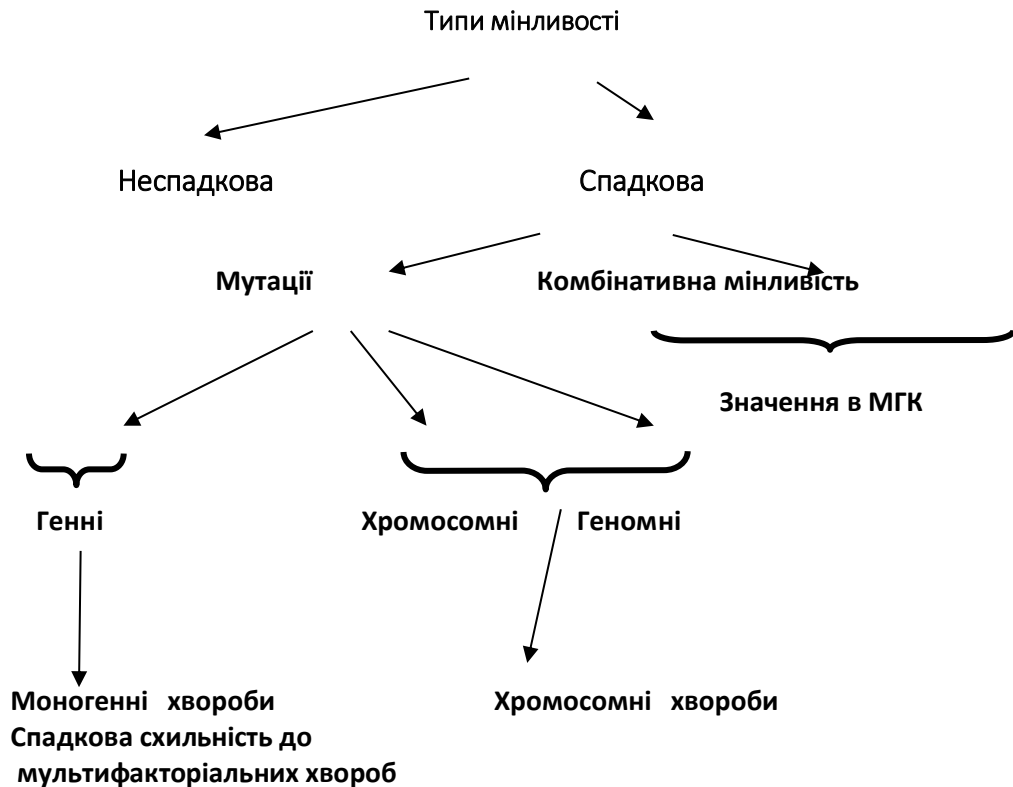
Для розв'язання ситуаційних задач використовуйте класифікації форм мінливості.

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

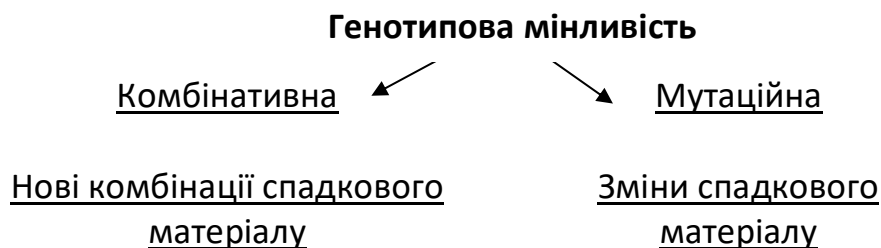
1. Набуті хвороби - пов'язані з впливом факторів навколишнього середовища - травми, інфекції, хвороби від дії токсичних речовин. Генотип впливає на перебіг захворювання, інтенсивність репаративних процесів.
2. Спадкові - хвороби, які обумовлені мутаціями.

Сучасна класифікація спадкових хвороб:

1. Моногенні
2. Хромосомні
3. Мультифакторіальні



Генотипова мінливість викликана змінами в генотипі, вона спадкова і відіграє важливу роль в еволюції, оскільки забезпечує матеріал для природного добору.



Комбінативна мінливість – це поява нових комбінацій існуючих генів.

В основі комбінативної мінливості лежить статеве розмноження. Основні механізми комбінативної мінливості:

1. Кросинговер – обмін ідентичними ділянками між гомологічними хромосомами, відбувається у профазі мейозу I.
2. Незалежне розходження гомологічних хромосом в анафазі мейозу I.
3. Випадкове поєднання гамет при заплідненні.
4. Випадковий підбір пар у шлюбі.
5. Множинний алелізм.

Комбінативна мінливість підтримує генетичну різноманітність популяції та унікальність кожного індивіда.

Приклади:

- відмінності між батьками та дітьми,
- різницю між дітьми однієї батьківської пари.

Внаслідок комбінативної мінливості у здорових гетерозиготних носіїв рецесивних мутантних генів існує ризик народження хворої дитини.

Мутації - раптові стрибкоподібні зміни спадкової інформації (генотипу).

Основні характеристики мутацій

1. Успадковуються (передаються наступним поколінням).
2. Як правило, неадаптивні.
3. Індивідуальні, невизначені – у особин одного виду під впливом однакового чинника з'являються різні мутації.
4. Зазвичай незворотні.
5. Ступінь прояву не залежить від сили та тривалості дії фактора, що викликає мутації.

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 з певною частотою, є результатом природних помилок редуплікації, репарації та ін. 2. Індуковані мутації, спричинені дією відомого мутагенного фактору (хімічного, фізичного, біологічного)
Б. Стосовно можливості успадкування	1. Соматичні, що відбуваються в соматичних клітинах (у людини не успадковуються, можуть бути причиною мозаїчних форм спадкових хвороб або розвитку пухлин) 2. Генеративні, що відбуваються в статевих клітинах (успадковуються при статевом розмноженні)
В. За характером зміни генотипу	1. Генні мутації — зміна послідовності нуклеотидів в генах 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

Класифікація мутацій за характером зміни спадкової інформації

За рівнем зміни спадкового матеріалу мутації можуть бути:

- геномні;
- хромосомні;
- генні.

Геномні мутації – це зміна числа хромосом. Існує 2 типи геномних мутацій людини – поліплоїдія та анеуплоїдія.

Поліплоїдія - це збільшення числа хромосом на величину, кратну гаплоїдного набору.

У людини зустрічається триплоїдія (3n, 69 хромосом), тетраплоїдія (4n, 92 хромосом). У людини це летальні мутації.

Анеуплоїдія (гетероплоїдія) – це зміна числа хромосом некратна гаплоїдному набору.

Можливі варіанти – нулісомія, моносомія, полісомія.

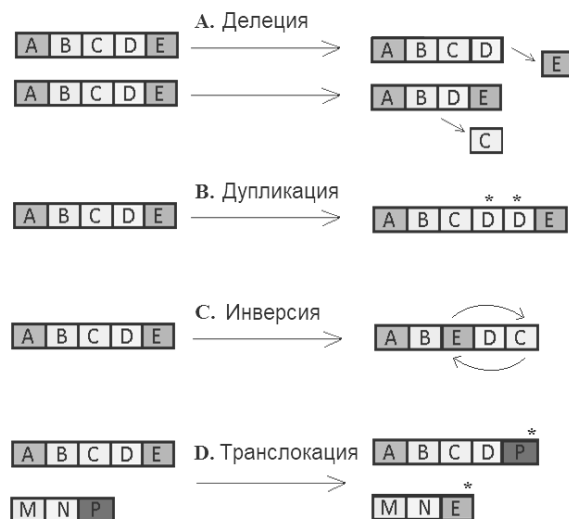
- Нулісомія – відсутність пари гомологічних хромосом ($2n - 2$, 44 хромосом), у людини завжди летальна.
- Моносомія – наявність лише однієї хромосоми з двох гомологічних хромосом ($2n - 1$, 45 хромосом).
- Полісомія – наявність однієї чи кількох зайвих хромосом. У людини зустрічаються трисомія ($2n + 1$, 47 хромосом), тетрасомія ($2n + 2$, 48 хромосом) і пентасомія ($2n + 3$, 49 хромосом).

Хромосомні мутації – це зміна структури хромосом.

Найчастіше зустрічаються такі хромосомні мутації (Рис.1):

- Делеція – втрата ділянки хромосоми.
- Дуплікація – подвоєння ділянки хромосоми.
- Інверсія – поворот ділянки хромосоми на 180°.
- Транслокація – переміщення ділянки хромосоми на іншу, нехомологічну хромосому.

Рис. 1. Типи хромосомних мутацій

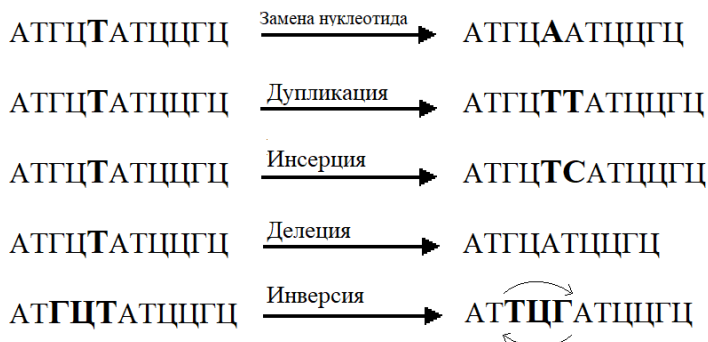


Геномні та хромосомні мутації є причиною хромосомних хвороб (синдром Дауна, синдром Патау, синдром котячого крику та ін.).

Генні мутації – це зміна послідовності нуклеотидів молекули ДНК. Типи генних мутацій (рис.2):

- Транспозиція – заміна нуклеотиду.
- Делеція – втрата нуклеотиду.
- Інсерція – вставка нуклеотиду.
- Дуплікація – подвоєння нуклеотидів.
- Інверсія – поворот ділянки ДНК на 180°.

Рис. 2. Типи генних мутацій



Генні мутації зумовлюють моногенні спадкові хвороби. Наприклад, полідактилія (шестипалість), синдром Марфана, фенілкетонурія, гемофілія.

3.3. матеріали контролю для заключного етапу заняття:

Розв'яжіть ситуаційні задачі

1. У альпініста при тривалому підйманні на вершину підвищились кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну в крові. Який це вид мінливості? Дайте пояснення причини цього явища та його значення для організму.
2. У жінок, які регулярно вживають під час вагітності алкоголь, можуть народитися діти з алкогольним синдромом плоді (мікроцефалія, розумова відсталість). Який тип мінливості спостерігається у цьому випадку?
3. У двох здорових батьків народилася хвора на альбінізм дитина. Запишіть генотипи батьків і дитини. Прикладом якої мінливості є народження хворої дитини у здорових батьків? Який можливий механізм такої мінливості?

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
5. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Медична генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичне заняття № 2

Тема: Семіотика спадкових хвороб

Мета: засвоїти уміння самостійно використовувати знання про основні мікроаномалії і вади розвитку – симптоми спадкової патології. Вміти описати фенотип хворого із використанням термінів, які позначають мікроаномалії і вади розвитку.

Основні поняття: Синдром в медичній генетиці, синдромологічний аналіз, мікроаномалії розвитку, природжені вади розвитку, критичні періоди ембріонального розвитку, гаметопатії, бластопатії, ембріопатії, фетопатії, ізольовані, системні, множинні вади розвитку, первинні, вторинні вади, спадкові, тератогенні, мультифакторіальні вади, тератогенні фактори.

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, набір фенотипів хворих з найбільш поширеними мікроаномаліями й вадами розвитку.

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Клінічна діагностика спадкових хвороб базується на аналізі фенотипів хворих. Спадкові хвороби спричинюються мутаціями. Прояв багатьох мутацій починається в ембріональному періоді, тому при спадкових хворобах часто порушуються процеси гістогенезу і органогенезу. Це, у свою чергу, призводить до формування вад і мікроаномалій розвитку, які формують специфічний фенотип хворого. Клінічна діагностика базується на знанні цих симптомів, тому тема актуальна для майбутнього лікаря будь-якої спеціальності.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Студент повинен знати:

- дані анамнезу, що можуть вказувати на спадкову патологію,
- основні мікроаномалії та вади розвитку,
- класифікацію вад розвитку,
- класифікацію і приклади тератогенних факторів,
- загальні симптоми спадкової патології у новонароджених, у дітей раннього віку, дітей дошкільного і молодшого шкільного віку, у підлітковому і зрілому віці.

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- проаналізувати дані анамнезу і визначити ознаки, що вказують на можливу спадкову патологію,
- при аналізі фенотипу хворих виявляти найбільш поширені мікроаномалії розвитку.

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою семінару

1. Особливості перебігу спадкових захворювань.
2. Дані анамнезу, які можуть свідчити про спадковий характер захворювання. Особливості збору анамнестичних даних.
3. Що таке синдром в клінічній генетиці? Поняття про синдромологічний діагноз.
4. Що таке природжені вади розвитку (ПВР) і мікроаномалії розвитку?
5. Приклади найбільш поширених мікроаномалій і вад розвитку.
6. Класифікація ПВР за етіологією, за об'ємом ураження і послідовністю виникнення.
7. Гаметопатії, ембріопатії і фетопатії. Критичні періоди ембріонального розвитку.
8. Класифікація тератогенних факторів. Поняття про тератогенні термінаційні періоди.
9. Симптоми спадкової і природженої патології у новонароджених, дітей раннього, дошкільного і молодшого шкільного віку, у підлітків і дорослих.

2.3. Тестові завдання та задачі для перевірки базових знань за темою семінару:

Завдання 1: Оберіть одну вірну відповідь:

1. Синдромологічний діагноз в клінічній генетиці — це :
 А. Діагностика захворювання на основі аналізу генотипу хворого
 В. Діагностика на основі аналіз результатів параклінічних методів дослідження
 С. Встановлення діагнозу на основі узагальненого аналізу всіх фенотипічних ознак і виявлення стійкого їх поєднання ознак
 Д. Комплексний висновок про захворювання на основі аналізу фенотипу і даних генеалогічного дослідження
 Е. Діагностика захворювання на основі анамнестичних даних
2. Термін «мікроаномалії розвитку» належить до морфологічної зміни органа або частини органа:
 А. Що виходить за межі нормальної варіації і порушує функції органа
 В. Що виходить за межі нормальної варіації і що спричинює косметичні дефекти
 С. Що виходить за межі нормальної варіації і не порушує функції органа
 Д. Що не виходить за межі нормальної варіації і не порушує функції
3. Яка максимальна кількість мікроаномалій розвитку може бути у здорової людини в нормі?
 А. 0
 В. 1–3

- С. 3–4
 D. 4–5
 Е. 5–6
4. Яка максимальна кількість природжених вад розвитку може бути у здорової людини в нормі?
 А. 0
 В. 1–2
 С. 3–4
 Д. 4–5
 Е. 5–6
 5. До медико-генетичного центру направлено 37-річну вагітну жінку. Вона має підвищений ризик народження дитини зі спадковою патологією:
 А. Аутосомно-домінантною моногенною
 В. Аутосомно-рецесивною моногенною
 С. Зчепленою зі статтю моногенною
 Д. Хромосомною
 Е. Мультифакторіальною
 6. До медико-генетичного центру направлено 25-річну вагітну жінку. Її чоловікові 40 років. Така родина має підвищений ризик народження дитини зі спадковою патологією:
 А. Аутосомно-домінантною моногенною
 В. Аутосомно-рецесивною моногенною
 С. Зчепленою зі статтю моногенною
 Д. Хромосомною
 Е. Мультифакторіальною
 7. У новонародженого хлопчика з синдромом Дауна вертикальна шкірна складка у внутрішньому

- куті ока. Така мікроаномалія розвитку має назву:
- A. Монголоїдний розріз очей
 - B. Антимонголоїдний розріз
 - C. Телекант
 - D. Епікант
 - E. Блефарофімоз
8. Характерною ознакою синдрому «котячого крику» є збільшення відстані між внутрішніми кутами очей. Така мікроаномалія розвитку має назву:
- A. Гіпотелоризм
 - B. Антимонголоїдний розріз
 - C. Телекант
 - D. Епікант
 - E. Гіпертелоризм
9. У дитини з синдромом Франческетті є патогномонічний симптом — щілиноподібний дефект краю повік. Такий симптом має назву:
- A. Епікант
 - B. Телекант
 - C. Катаракта
 - D. Колобома
 - E. Ахромія
10. Найчастіше відсутність райдужної оболонки ока — це наслідок нової домінантної мутації. Така вада розвитку має назву:
- A. Аніридія
 - B. Телекант
 - C. Катаракта
 - D. Колобома
 - E. Ахромія
11. У 9-місячної дитини з неврологічною симптоматикою і затримкою психомоторного розвитку при дослідженні сітківці ока виявлена червона пляма у місці сліпої плями (зорового нерву). Такий симптом має назву:
- A. Птоз
 - B. Гетерохромія
 - C. Катаракта
 - D. Ахромія
 - E. Симптом «вишневої кісточки»
12. Характерною ознакою багатьох хромосомних синдромів є маленька недорозвинена нижня щелепа. Такий симптом має назву:
- A. Мікрогнатія
 - B. Мікрогенія
 - C. Прогнатія
 - D. Прогенія
 - E. Ахромія
13. У 14-річної дівчинки з синдромом Шерешевського — Тернера на бічних поверхнях шиї поздовжні шкірні складки. Такий симптом називається:
- A. Колобома
 - B. Епікант
 - C. Птоз
 - D. Птеригіум
 - E. Кривошия
14. У новонародженого з синдромом Едвардса антимонголоїдний розріз очей. Що означає така мікроаномалія?
- A. Збільшена відстань між внутрішніми кутами орбіт
 - B. Опущені зовнішні кути очних щілин
 - C. Вузька очна щілина
 - D. Опущені внутрішні кути очних щілин
 - E. Півмісяцева складка шкіри біля внутрішнього кута ока
15. У новонародженого з синдромом Дауна коротка голова зі сплющеною потилицею. Така форма черепа має назву:
- A. Брахіцефалія
 - B. Доліхоцефалія
 - C. Скафоцефалія
 - D. Акроцефалія
 - E. Мікроцефалія
16. Блакитний колір склер і готичне піднебіння — це ознаки, характерні для спадкового порушення обміну:
- A. Вуглеводів
 - B. Ліпідів
 - C. Сполучної тканини
 - D. Амінокислот
 - E. Гемоглобіну
17. Монголоїдний розріз очей — це:
- A. Збільшена відстань між внутрішніми кутами очей
 - B. Опущений зовнішній кут ока
 - C. Вузька очна щілина
 - D. Опущений внутрішній кут ока

Е. Півмісяцева складка біля
внутрішнього кута ока

Еталони відповідей: 1-С, 2-С, 3-В, 4-А, 5-Д, 6-А, 7-Д, 8-Е, 9-Д, 10-А, 11-Е, 12-В, 13-Д, 14-В, 15-А, 16-С, 17-Д

Завдання 2. Нижче в таблиці справа перераховані мікроаномалії розвитку і вади розвитку. Вкажіть, які з перерахованих зліва характеристик фенотипу відповідають цим термінам.

Мікроаномалії і вади розвитку	Характеристики фенотипу
1. Камптодактилія 2. Арахнодактилія 3. Клинодактилія 4. Ектродактилія 5. Фокомелія 6. Брахімелія 7. Гірсутизм 8. Птеригіум 9. Прогнатія	А) Шкірна крилоподібна складка В) Відсутність проксимальних відділів кінцівок С) Виступаюча вперед верхня щелепа по відношенню до нижньої Д) Латеральне викривлення пальців Е) Кисть або стопа у формі клішні рака Ж) Згинальна контрактура пальців у проксимальному міжфаланговому суглобі З) Надмірне обволосіння за чоловічим типом у жінок І) Укорочення кінцівки К) Довгі павукоподібні пальці

Еталони відповідей: 1-Ж, 2-К, 3-Д, 4-Е, 5-В, 6-І, 7-З, 8-А, 9-С

Завдання 3: З перерахованих характеристик оберіть ознаки, найхарактерніші для спадкової патології (кілька правильних відповідей):

- А. Строго визначена часова маніфестація.
- В. Наявність симптомів захворювання у родичів.
- С. Залучення в патологічний процес багатьох органів і систем органів.
- Д. Прогредієнтний характер перебігу хвороби.
- Е. Гострий перебіг захворювання.

Вірні відповіді: В,С,Д

III. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

1. Проаналізувати фенотипи хворих з хромосомними і моногенними захворюваннями, визначити мікроаномалії і вади розвитку
2. Проаналізувати історію хвороби, назвати ознаки, що вказують на спадкову патологію
3. Розв'язати ситуаційні задачі

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Робота 1. Проаналізувати фенотипи хворих з хромосомними і моногенними захворюваннями, визначити мікроаномалії і вади розвитку

Огляд хворого із спадковою патологією проводять «від верхівки до п'ят», оскільки ознаками спадкової патології можуть бути зміни будь-яких морфологічних структур людського тіла.

Клінічне обстеження хворого починають з вимірювання зросту і маси тіла. Одержані дані порівнюють з нормальними віковими показниками в популяції. Антропометричні показники у осіб із спадковою хворобою, як правило, виходять за межі нормальних варіацій.

Маса тіла. Спадкові захворювання часто виявляються ще в ембріональному періоді розвитку, що призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофії або гіпоплазії новонародженого. Зменшення маси тіла, наприклад, спостерігається при хромосомних хворобах, спадкових порушеннях обміну речовин, природжених вадах травного тракту та ін. Може спостерігатися ожиріння (синдром Прадера — Віллі та ін).

Зріст. Спадкові хвороби частіше супроводжуються затримкою зросту в ембріональному і постембріональному періоді (хромосомні хвороби або моногенні синдроми, що супроводжуються карликовістю). Зменшення зросту називається мікросомією (нанізм, або карликовість) у дітей старшого віку. Пропорції тіла при цьому можуть бути змінені або залишатися нормальними. Рідше спостерігається збільшення зросту — макросомія, або гігантизм (синдром Сотоса).

Симетричність тіла. Необхідно звернути увагу на симетричність тіла, оскільки специфічною ознакою деяких спадкових хвороб є часткова асиметрія (геміфасціальна гіпертрофія, синдром Кліппеля — Вебера та ін.) Або повна асиметрія правої і лівої частин тіла (синдром Рассела — Сильвера).

Голова, обличчя, шия.

А) Зміна розмірів більш ніж на 10 % від вікової норми. У новонароджених клінічно значуще відхилення від норми на 5 см: мікроцефалія (-5 см) або макроцефалія (+5 см).

Гідроцефалія (водянка головного мозку) відрізняється фенотипічно від макроцефалії невідповідністю розмірів лицьового і мозкового черепа — обличчя відносна маленьке, лоб нависає, мозковий череп збільшений, розширені підшкірні вени, можливе розходження швів черепа, вибухання тім'ячок.

Б) Форма черепа може бути звична або аномальна — асиметрична. Передчасне зрощення швів черепа (краніосиностоз) обмежує ріст черепа в тому або іншому напрямку і веде до його деформації. Може спостерігатися брахіцефалія (відносне збільшення поперечного діаметра, обличчя сплюснене); доліхоцефалія (збільшення поздовжнього діаметра черепа) (див. Рис. 5.8); скафоцефалія (вузька голова з лобом і потилицею, що стирчать, човноподібна форма черепа); тригоноцефалія (череп розширений у ділянці потилиці і звужений в лобовій частині за рахунок нерозвиненості лобових горбів); акроцефалія або оксипцефалія («баштовий» череп із загостренням у ділянці сагітального шва — «цукрова голова»).

В) Низький ріст волосся на лобі й потилиці.

Г) Обличчя: пташине обличчя (синдром Марфана), лялькове обличчя (глікогенози), грубе обличчя зі збільшеними надбрівними дугами, товстими губами (мукополісахаридоз); трикутне обличчя (синдром Рассела — Сильвера).

Д) Лоб: низький, дуже високий, стирчать лобові горби.

Е) Вади розвитку і мікроаномалії очей:

Розріз очей може бути горизонтальним (норма для європейських популяцій), монголоїдним (зовнішній кут ока вищий за внутрішній), антимонголоїдним (зовнішній кут ока нижчий за внутрішній).

Гіпотелоризм — близько розташовані очі, гіпертелоризм — збільшена відстань між внутрішніми кутами очей (у нормі відстань між внутрішніми кутами очей в середньому дорівнює довжині очної щілини).

Анофтальм — відсутність одного або обох очей; криптофальм — відсутність очної щілини, вік, недорозвинення очного яблука; буфтальм — збільшене «бичаче» око; мікрофтальм — маленький розмір ока; енофтальм — зсув очного яблука назад (глибоке розташування в очній ямці), екзофтальм — випинання очей вперед.

Синофриз — зрощені на перенісці брови; ди- і трихстихіаз — подвійний і потрійний ряд вій; колобома повіки — клиноподібний дефект (провал краю повіки); епікант — шкірна складка біля внутрішнього кута ока, яка прикриває слізне м'ясце; мікроблефарон — зменшення вертикального розміру повік, що призводить до порушення їх стулення; блефарофімоз — укорочення повік і звуження очної щілини; птоз — опущення верхньої повіки.

Блакитний колір склер унаслідок їх стоншення спостерігається при порушенні обміну сполучної тканини (синдром Марфана, недосконалий остеогенез та ін.).

Мікрокор і макрокор — зменшення або збільшення розмірів рогівки; лейкома рогівки — помутніння рогівки («більмо»); колобома райдужної оболонки — щілиноподібний дефект райдужки; аніридія — майже повна відсутність райдужної оболонки (успадковується як домінантна ознака); гетерохромія — нерівномірний розподіл пігменту в межах одного ока або різне забарвлення очей; афакія — відсутність кришталика; катаракта — помутніння кришталика;.

При спадкових захворюваннях зустрічається глаукома, страбізм (косоокість), короткозорість, сліпота.

При підозрі на спадкову патологію обов'язково необхідна консультація окуліста, оскільки вади і мікроаномалії очей входять у симптомокомплекс близько 280 спадкових хвороб.

Ж) Аномалії перенісся і носа

Перенісся: запале, широке, плоске, виступає вперед з паралельними краями («шолом грецького воїна»).

Ніс: сідлоподібний, пташиний, грушоподібний, короткий ніс з ніздрями, вивернутими вперед. Гіпоплазія однієї половини носа, гіпоплазія крил носа, викривлення носової перегородки, колобоми крил носа.

З) Аномалії будови і вади носогубної ділянки і щелеп.

Верхня щелепа може бути недорозвиненою (мікрогнатія), або виступати вперед (прогнатія). Недорозвиненість нижньої щелепи — мікрогенія, а її надмірний розвиток з масивним підборіддям — прогенія (нижня прогнатія).

Укорочення або подовження фільтра (фільтр — відстань між кінцем носа і червоною облямівкою верхньої губи).

Е) Рот. Макростомія і мікростомія — збільшення або зменшення розмірів рота; дуже товсті губи або тонкі губи.

Хейлосхіз — розщілина верхньої губи («заяча губа») — повна або часткова, одностороння або двостороння, серединна.

Зміна кількості зубів (адонтія — відсутність зубів, олігодонтія — менша кількість зубів), надкомплектні зуби, зміна форми (конічні зуби). Макро- і мікродонтія — збільшення або зменшення розміру зубів, зрощені зуби, діастема — щілина між центральними різцями. Зміна кольору зубів — амелогенез. Множинний карієс.

Високе («готичне») піднебіння. Палатосхіз («вовча паща») — розщілина піднебіння — повна, неповна, одно- і двостороння, наскрізна або підслизова.

Макрогловія — збільшення язика, мікрогловія — зменшення язика.

І) Вушні раковини.

Процес формування вушної раковини в ембріональному розвитку дуже чутливий до зміни генотипу або дії тератогенних факторів. При спадковій і природженій патології часто спостерігається збільшення вушних раковин (макроотія) або зменшення (мікроотія), вище або нижче розташовані вушні раковини, деформація вушних раковин. У нормі нижня стінка зовнішнього слухового проходу у дорослого знаходиться на рівні лінії, що з'єднує вільний край основи крила носа з основою сосцеподібного відростка скроневої кістки.

Часто зустрічаються: приросла мочка вуха, м'ясиста мочка вуха, відстовбурчені вушні раковини, привушні фістули (отвори ходів, що сліпо закінчуються), преаурикулярні папіломи, атрезія або стеноз зовнішнього слухового проходу, гіпо- і гіперплазія окремих структур вушної раковини.

Можуть спостерігатися туговухість або глухота.

К) Шия: укорочена; крилоподібна складка шкіри — шийний птеригіум; серединні і бічні кісти; м'язова кривошия — укорочення груднино-ключично-сосцеподібного м'яза, внаслідок чого голова дитини нахилена в уражену сторону.

Тулуб

А) Деформації грудної клітки і хребта. Бічне викривлення хребта з його поворотом — сколіоз, викривлення хребта опуклістю назад — кіфоз (зазвичай в грудному відділі); кіфосколіоз; викривлення хребта опуклістю вперед — лордоз (зазвичай у поперековому відділі). Плоска спина — відсутність фізіологічних вигинів. Сакральний синус — западання шкіри в попереково-крижовій ділянці по середній лінії.

Груди шевця — лейкоподібне заглиблення груднини і ребрових зчленувань, плоска грудна клітка, килеподібна грудна клітка — виступаюча вперед груднина і ребра («курячі груди»).

Б) Зміна сосків і молочних залоз: відсутність сосків — ателія, додаткові соски — політелія, широко розставлені соски — гіпертелоризм сосків. Надмірний розвиток молочних залоз у чоловіків — гінекомастія.

В) Грижі білої лінії живота, пупкові, пупкового канатика (омфалоцеле), пахові, пахвинно-мошонкові.

Г) Порушення будови статевих органів. У чоловіків епіспадія — верхня розколина уретри із зсувом її отвору вгору; гіпоспадія — нижня розколина уретри із зсувом її отвору вниз аж до промежини. Макрофалос і мікрофалос — збільшення або зменшення статевого члена. Крипторхізм — відсутність одного або двох яєчок в мошонці. У жінок — гіпертрофія клітора, гіпо- або гіперплазія статевих губ, атрезія піхви та ін.

Кінцівки. Амелія — відсутність кінцівки. Фокомелія — повна або часткова відсутність проксимальних відділів кінцівок (тюленеподібні кінцівки). Брахімелія — укорочення кінцівки. Арахнодактилія — довгі павукоподібні пальці. Брахідактилія — укорочення пальців. Ізодактилія — всі пальці однієї довжини. Камптодактилія — згинальна контрактура пальців в проксимальном міжфаланговому суглобі. Клинодактилія — латеральне викривлення пальців. Олігодактилія — зменшення кількості пальців. Полідактилія — збільшення кількості пальців. Синдактилія — зрощення пальців (шкірна, кісткова, часткова або повна). Симфалангія — зрощення фаланг пальців. Ектродактилія — аплазія серединних компонентів кисті або стопи (розщеплення кисті або стопи у ділянці п'ясткових або плеснових кісток) з утворенням кисті або стопи у формі клішні рака. Сандалеподібна щілина — збільшення відстані між першим і другим пальцями стопи. Плоскостопість — сплюснення склепіння стопи. «порожниста стопа» — дуже високе склепіння стопи. Стопа-гойдалка — плоска стопа з виступаючою назад п'ятою. Природжена клишоногість (варусна стопа) — стійка привідно-згинальна контрактура стопи.

Шкіра і її похідні (волосся, нігті, залози). Гіперкератоз — надмірне стовщення рогового шару. Іхтіоз — різко виражений гіперкератоз з утворенням лусочок і рогових нашарувань. Альбінізм — відсутність або виражене зменшення вмісту пігменту в шкірі і волоссі. Пігментні плями на шкірі і невуси (родимі плями). Депігментовані ділянки шкіри (лейкодерми). Ангідроз (відсутність потових залоз) або гіпогідроз (знижена функція потових залоз). Гіпергідроз — надмірна функція потових залоз. Підвищене оволосіння — гіпертрихоз; надмірне оволосіння у дівчаток за чоловічим типом — гірсутизм. Гіпотрихоз — знижене оволосіння. Алопеція — повна або часткова відсутність волосся на голові. Аноніхія — відсутність нігтів. Гіпоплазія нігтів — недорозвинення нігтьових пластинок.

Робота 2. Проаналізувати історію хвороби, назвати ознаки, що вказують на спадкову патологію.

Особливістю клінічної генетики є те, що об'єктом дослідження є не окремий хворий, а сім'я. Сім'єю, у вузькому розумінні слова, називають батьківську пару і їхніх дітей, але іноді і ширший круг родичів. Збір відомостей про сім'ю починається з пробанда. Пробандом називається людина, що звернулася до лікаря, або першою що потрапила у поле зору дослідника. Це може бути дитина або доросла людина, а також подружня пара. Нині до медико-генетичної консультації частіше звертаються сім'ї, що вже мають хвору дитину. В цьому випадку медико-генетичне консультування називається ретроспективним, а пробандом називають хворого.

Діагностика спадкових хвороб, як правило, двоетапна:

1) загальне клінічне обстеження хворого, складання і аналіз родоводу, а також параклінічне обстеження за показаннями (УЗД, рентгенологічне, ендокринологічне, імунологічне і т. ін.);

2) при підозрі на конкретну спадкову патологію — спеціальні генетичні дослідження (цитогенетичні, ДНК-діагностика, спеціальні біохімічні методи).

Особливості збору анамнезу. Обстеження хворого проводиться за звичною схемою.

При зборі паспортних даних і анамнезу необхідно звертати увагу на такі моменти.

1. Прізвище, ім'я, по батькові батьків. У матері указують дівоче прізвище. Збіг прізвища батька і дівочого прізвища матері може допомогти встановити близькоспоріднений брак. При близькоспорідненому браку підвищена вірогідність народження дітей з рецесивними захворюваннями.

2. Вік пробанда (вказують дату народження пробанда) і вік батьків на момент народження пробанда. З віком батьків ризик народження дітей з деякими спадковими захворюваннями збільшується. Так, з віком батька підвищується вірогідність нових генних домінантних мутацій (наприклад, ахондроплазії і нейрофіброматозу), а вік матері старше 35 років указує на підвищену вірогідність народження дитини з хромосомними хворобами.

3. Національність батьків. Деякі спадкові захворювання зустрічаються переважно у осіб певної національності (або жителів певної географічної місцевості).

Спадкові захворювання, що зустрічаються в осіб певної національності з вищою частотою

Національність	Хвороба
Євреї-ашкеназі (вихідці з європейських країн)	Хвороба Тея — Сакса Хвороба Гоше
Канадці французького походження	Хвороба Тея — Сакса
Греки	β -таласемія
Фінни	Природжений нефротичний синдром Аспартилглікозамінурія
Афроамериканці	Серпоподібно-клітинна анемія
Вірмени	Періодична хвороба
Жителі Південно-Східної Азії	α -таласемія
Популяція Північної Європи, жителі Півдня України, зокрема Одеської області	Муковісцидоз

4. Місце проживання сім'ї і предків по материнській і батьківській лінії. Якщо протягом кількох поколінь предки по материнській і батьківській лініях жили в одному і тому ж невеликому населеному пункті, то велика вірогідність споріднених браків. Крім того, інформація про місце проживання сім'ї дозволяє виключити ендемічні захворювання і врахувати можливий вплив факторів середовища.

5. Місце роботи. Звертають увагу на можливий контакт з мутагенними і тератогенними факторами; з цієї ж причини необхідно з'ясувати, в якому роді військ служив батько.

6. Хронічні захворювання матері. Звертають увагу на захворювання серцево-судинної системи, органів дихання, епілепсію, діабет, фенілкетонурію та ін. Вплив на плід, що розвивається, може справляти як саме захворювання матері (гіпоксія плода при хворобах серцево-судинної системи, діабетична ембріофетопатія, фенілпіровиноградна ембріофетопатія), так і медикаменти, що застосовуються для його лікування (наприклад, антиконвульсанти, що застосовуються при лікуванні епілепсії, є тератогенами).

7. Неприятливий акушерський анамнез. Спонтанні аборти і мертвонародження в анамнезі можуть свідчити про наявність збалансованої хромосомної мутації у батька або матері.

8. Обтяжений сімейний анамнез. Наявність в сім'ї або у близьких родичів дітей із спадковою патологією, вадами розвитку, а також дітей, померлих в ранньому віці з невідомої причини, може свідчити про спадкування в сім'ї патологічних генів або збалансованих хромосомних перебудов.

9. Неблагополучний перебіг нинішньої вагітності, яка закінчилася народженням пробанда.

а) Загроза переривання вагітності спостерігається при хромосомних і деяких моногенних синдромах у плода.

б) Затримка внутрішньоутробного розвитку, визначена на підставі серії ультрасонографічних вимірювань. Часто спостерігається при хромосомних синдромах у плода, моногенних синдромах, внутрішньоутробних інфекціях (цитомегалії, природженій краснусі, сифілісі), радіаційному ураженні, багатоплідній вагітності, аплазії підшлункової залози у плода. Затримку внутрішньоутробного розвитку слід відрізняти від синдромів спадкової карликовості.

в) Маловоддя може свідчити про захворювання сечовидільної системи у плода, що супроводжуються зниженням нормальної продукції сечі. Саме по собі маловоддя є одним із тератогенних факторів.

г) Багатоводдя спостерігається при вадах шлунково-кишкового тракту у плода з порушенням функції ковтання.

д) Мала рухливість плода характерна для артрогрипозу, хвороби Даун

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.

3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
5. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
6. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
7. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
8. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
9. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Практичне заняття 3.

Тема: Загальна характеристика хромосомних хвороб. Цитогенетичні методи діагностики.

Мета: засвоїти уміння самостійно використовувати знання про загальні симптоми хромосомних хвороб, методи клінічної і лабораторної діагностики. Вміти при аналізі фенотипу хворого виявляти загальні симптоми хромосомної патології. Звернути уваги на деонтологічні аспекти профілактичних заходів, які використовують при хромосомній патології.

Основні поняття: хромосомна патологія, хромосомні хвороби, повна форма хромосомної хвороби, мозаїчна форма, спорадичні та успадковані форми хромосомних хвороб, дизморфічне обличчя, цитогенетичні методи, каріотипування, рутинне забарвлення хромосом, диференційне забарвлення хромосом, молекулярно-цитогенетичні методи, визначення статевого хроматину, пренатальна діагностика, пренатальний скринінг

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, набір фенотипів хворих на синдром Дауна.

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Хромосомна патологія – це група патологічних станів, обумовлених хромосомними та геномними мутаціями. Вона включає не тільки хромосомні хвороби, а й патологію внутрішньоутробного періоду (спонтанні аборти, викидні, мертвонароджені), соматичну патологію (лейкози, променева хвороба). Діагностика хромосомної патології має значення у практиці лікарів різних спеціальностей (генетик, акушер-гінеколог, педіатр, невропатолог, ендокринолог). Фенотипово хромосомні хвороби проявляються синдромами множинних вад розвитку.

Більше 100 форм трапляються часто і називаються синдромами. Клінічна діагностика хромосомних хвороб проблематична. Але для хромосомних хвороб характерні загальні симптоми - специфічне поєднання мікроаномалій та вад розвитку, які дозволяють запідозрити хромосомну патологію. Точна діагностика базується на використанні цитогенетичних методів. Тема заняття важлива для підготовки лікарів різної спеціальності.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Студент повинен знати:

- Значення хромосомної патології в антенатальному, інтранатальному та постанатальному періодах онтогенезу людини;
- Етіологію, патогенез і класифікацію хромосомних хвороб;
- Загальні симптоми хромосомних хвороб;
- Цитогенетику і клініку синдрому Дауна;
- Основні цитогенетичні методи;
- Показання до проведення цитогенетичних і молекулярно-цитогенетичних досліджень

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- Відбирати з контингенту хворих осіб для проведення цитогенетичного дослідження.
- При аналізі фенотипу хворого запідозрити можливу хромосомну патологію.

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою семінару

1. Що таке хромосомна патологія? Значення хромосомних і геномних мутацій в онтогенезі.
2. Що таке хромосомні хвороби? Частота в популяції.
3. Класифікація хромосомних хвороб за характером зміни генотипу, повні й мозаїчні форми, успадковані й спорадичні.
4. Патогенез хромосомних хвороб.
5. Загальні симптоми хромосомних хвороб.
6. Синдром Дауна: каріотип, частота в популяції, зв'язок з віком матері.
7. Клінічна характеристика синдрому Дауна в різні вікові періоди. Що впливає на тривалість життя хворих із синдромом Дауна?
8. Розрахунок генетичного ризику при синдромі Дауна залежно від цитогенетичного варіанту синдрому.
9. Цитогенетичні методи. Показання до цитогенетичної діагностики.
10. Методика каріотипування. Рутинне та диференційне забарвлення хромосом.
11. Молекулярно-цитогенетичні методи.
12. Визначення статевого хроматину, тільки Бара.
13. Пренатальна діагностика хромосомної патології.

2.3. Тестові завдання та задачі для перевірки базових знань за темою семінару:

Завдання 1: Оберіть одну вірну відповідь:

1. Для хромосомних захворювань найбільш характерно:
 - A. Затримка психомоторного розвитку в дітей раннього віку, недоумкуватість у дітей старшого віку
 - B. Порушення фізичного розвитку, зміна кольору та запаху сечі
 - C. Системність уражень
 - D. Порушення розумового розвитку, множинні вади розвитку та мікроаномалії

Е. Катаракта, гепатоспленомегалія, відставання в розвитку

2. Дворічна дитина відстає в фізичному та нервово-психічному розвитку. Виявлено біля 20 стигм дизембріогенезу. Встановлено діагноз хвороби Дауна. Які рекомендації батькам слід вважати найбільш доцільними для попередження народження в майбутньому дитини з цією хворобою?

- А. Консультація і обстеження в медико-генетичному центрі
- В. Рациональне харчування майбутньої матері
- С. Попередження вживання медикаментів вагітною
- Д. Профілактика інфекційних хвороб у вагітної
- Е. Попередження контакту зі шкідливими речовинами вагітної

3. Для хромосомних захворювань характерні всі ознаки, крім:

- А. Наявність множинних ознак дизморфогенезу (мікроаномалій розвитку)
- В. Наявність природжених вад розвитку
- С. Відставання в розумовому розвитку
- Д. Прогресивна втрата набутих навичок, судоми, спастичний параліч
- Е. Затримка фізичного та статевого розвитку, гіпогонадізм, гіпогеніталізм

4. Для діагностики синдрому Клайнфельтера використовують методи:

- А. Каріотипування, ДНК-діагностика, портретна діагностика
- В. Аналіз фенотипу хворого, біохімічні методи, ДНК-діагностика
- С. Генеалогічний метод, аналіз фенотипу хворого
- Д. Генеалогічний метод, визначення статевого хроматину
- Е. Аналіз фенотипу хворого, каріотипування, визначення статевого хроматину

5. Укажіть, яка мутація є летальною в 100 % випадків:

- А. Моносомія за Х-хромосомою
- В. Трисомія за статевими хромосомами
- С. Тетрасомія за статевими хромосомами
- Д. Моносомія за автосомами
- Е. Трисомія за автосомами

6. У якому віці у жінок різко збільшується ризик народження дітей із хромосомними хворобами?

- А. 20-25 років
- В. 25-30 років
- С. 30-35 років
- Д. 35 і більше років
- Е. Від віку не залежить

7. Каріотипування є одним з генетичних методів. При виготовленні метафазної пластинки використовують колхіцин. Як діє ця речовина на лімфоцити?

- А. Стимулює клітини до мітозу
- В. Викликає набрякання клітини
- С. Зупиняє мітоз в метафазі
- Д. Зупиняє мітоз в анафазі
- Е. Викликає набрякання хромосом

8. Показанням для проведення цитогенетичного аналізу є:

- А. Гепатоспленомегалія, катаракта, розумова відсталість
- В. Звичне невиношування вагітності та наявність мертвонароджень в анамнезі

- С. Непереносність деяких харчових продуктів, гемолітичні кризи
- Д. Прогредієнтна втрата набутих навичок, спастичні паралічі
- Е. Неврологічні прояви (судоми, зниження чи підвищення м'язового тону, спастичні парези)

9. Пробанд – шестимісячний хлопчик із м'язовою гіпотонією, гіпореклексією, сплюсненим обличчям, монголоїдним розрізом очей, епікантусом, маленьким ротом і висуненим язиком, відставанням у психомоторному розвитку, каріотипом: 47,XY,+21. На основі специфічної клінічної картини та каріотипу діагностовано синдром Дауна. Для підтвердження діагнозу доцільно використати:

- А. Каріотипування з рутинним забарвленням
- В. Каріотипування з диференціальним забарвленням
- С. ДНК-діагностику
- Д. Визначення тілець Бара
- Е. Визначення Y-хроматину

10. Каріотипування є одним з генетичних методів. При виготовленні метафазної пластинки використовують фітогемаглютинін. Який вплив цієї речовини на лімфоцити?

- А. Стимулює клітини до мітозу
- В. Руйнує веретено поділу
- С. Зупиняє мітоз у метафазі
- Д. Зупиняє мітоз в анафазі
- Е. Викликає набрякання хромосом і клітин

11. Для діагностики хромосомних захворювань використовують методи:

- А. Аналіз фенотипу хворого (синдромологічний аналіз), каріотипування
- В. Аналіз фенотипу хворого, біохімічні методи
- С. Генеалогічний метод, аналіз фенотипу хворого
- Д. ДНК-діагностика, аналіз фенотипу хворого
- Е. Аналіз фенотипу хворого, методи імуноферментного аналізу

12. У хлопчика з синдромом Клайнфельтера каріотип 49, XXXXY. Яку кількість телець Бара можна знайти в клітинах епітелію із слизової оболонки щок?

- А. 0.
- В. 1.
- С. 2.
- Д. 3.
- Е. 4.

13. FISH-метод є одним з найчутливіших цитогенетичних методів. Проте метод дорогий і використовується в тих випадках, коли інші цитогенетичні методи виявляються неефективними. Яка клінічна ситуація може бути показанням до використання цього методу?

- А. У новонародженого клінічні симптоми синдрому дауна.
- В. У дівчинки 13 років клінічна симптоматика синдрому Шерешевського — Тернера.
- С. У чоловіка з олігоспермією евнухозна статура, гінекомастія.
- Д. У 8-місячної дитини відставання в психомоторному розвитку, гіпопигментація, специфічний запах сечі.
- Е. У 6-річної дівчинки з відставанням в розвитку клінічні симптоми синдрому Ангельмана.

14. До медико-генетичної консультації звернулася сім'я з приводу звичного невиношування вагітності. В анамнезі у жінки чотири спонтанні аборти в першому триместрі вагітності. Ця ситуація є показанням для:

- A. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і каріотипування (каріотипують чоловіка і жінку).
- B. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї та селективного біохімічного скринінгу.
- C. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї та молекулярно-цитогенетичної діагностики.
- D. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї та проведення молекулярно-генетичного обстеження подружжя.
- E. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї та використання методу дерматогліфіки.

15. Для стимуляції мітозу до культури лімфоцитів треба додати:

- A. Колхіцин
- B. Фітогемаглютинін
- C. Гіпотонічний розчин KCl
- D. Азур і еозин
- E. Метанол

16. На якій стадії мітотичного циклу вивчають препарат хромосом людини?

- A. Профаза
- B. Метафаза
- C. Анафаза
- D. Телофаза
- E. Интерфаза

17. Що таке синдром Дауна?

- A. Трисомія 21
- B. Трисомія 22
- C. Трисомія 9
- D. Трисомія 13
- E. Трисомія 18

18. У якому випадку клінічна симптоматика трисомії по 21-й хромосомі виражена менш різко?

- A. При мозаїцизмі.
- B. При наявності супутньої патології.
- C. При відсутності вад серця.
- D. У дівчаток на грудному вигодовуванні.

19. З якою частотою у вагітних із хворобою Дауна народжуються діти з хворобою Дауна?

- A. 100%
- B. 50%.
- C. 25%.
- D. 10%.
- E. Жінки із синдромом Дауна ніколи не народжують дітей.

20. У яких випадках повторний ризик народження дитини з хворобою Дауна може становити 100%?

- A. Якщо вік матері 35 і більше
- B. Якщо вік батька 40 років і більше.
- C. При мозаїцизмі.
- D. При транслокації.

Еталони відповідей: 1-D, 2-F, 3-D, 4-E, 5-D, 6-D, 7-C, 8-B, 9-B, 10-A, 11-A, 12-D, 13-E, 14-A, 15-B, 16-B, 17-A, 18-A, 19-D, 20-D

III. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. Розв'язати ситуаційну задачу. Пробанд - жінка 28 років, яка звернулася до медико-генетичної консультації з приводу хвороби у 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, дід і бабуся пробанда по лінії матері здорові, але у сестри бабусі 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.

Написати обґрунтування клінічного діагнозу хромосомної хвороби. Побудувати родовід. За характером родоходу визначити цитогенетичний варіант синдрому. Записати можливий каріотип хворого та його батьків. Розрахувати генетичний ризик та запропонувати методи пренатальної діагностики.

Робота 2. Розв'язати ситуаційну задачу. У 4-місячної дівчинки кругла голова зі сплющеною потилицею, монгоїдний розріз очей, широке перенісся, епікант, низько розташовані маленькі вушні раковини, макрогловія. Кисті широкі і короткі з поперечною складкою на долоні, клинодактилія мізинців. Виражена м'язова гіпотонія, поза «жаби». Ваш попередній діагноз? План обстеження.

Робота 3. Проаналізувати каріотиби хворих з хромосомними хворобами. Визначити тип мутації, записати каріотиби.

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Робота 1. Необхідно скласти родовід. Визначити, чи є хромосомна хвороба у родині успадкована або спорадична. Якщо спорадична – найбільш ймовірна проста трисомія (або мозаїчна форма). Якщо успадкована – найбільш ймовірна транслокаційна форма синдрому. Запишіть каріотип хворої та батьків. Якщо це успадкована форма, то хто є носієм мутації? Хто потребує додаткового обстеження?

Зверніть увагу на те, що генетичний ризик при хромосомних хворобах емпіричний. Для того, щоб розрахувати генетичний ризик, необхідно використовувати відповідні таблиці розрахунку генетичного ризику.

При виконанні робіт використовуйте інформацію наступну інформацію.

Хромосомні хвороби — це спадкові хвороби, обумовлені зміною кількості і структури хромосом. Сьогодні описано більше 1000 таких хвороб. Близько 100 з них мають чітку клінічну картину і називаються синдромами. У основі класифікації хромосомних хвороб лежать три принципи (табл.).

Класифікація хромосомних хвороб

Принцип класифікації	Форми хромосомних хвороб
За характером зміни каріотипу (етіологічний принцип, тобто характеристика хромосомної або геномної мутації)	Поліплоїдії
	Зміна кількості і структури аутосом
	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 із збалансованими хромосомними мутаціями або від батьків з хромосомними хворобами

В цілому хромосомні і геномні мутації можна підозрювати в таких клінічних ситуаціях.

1. Безплідний шлюб. Від 2 до 4 % безплідних пар мають хромосомні і геномні мутації. Вони призводять до порушення сперматогенезу, овогенезу або до загибелі ембріонів до імплантації. Безплідність може бути наслідком:

- носійства збалансованих хромосомних мутацій;
- мікрделеції довгого плеча Y-хромосоми у чоловіків у ділянці, де знаходяться гени, що кодують сперматогенез, — фактор азооспермії (AZF);
- синдрому Клайнфельтера у чоловіків (каріотип 47,XXY);
- синдрому Шерешевського — Тернера у жінок (моносомія X) та ін. причин.

2. Спонтанні аборти і мертвонародження.

3. Народження дитини з хромосомною хворобою, симптомами якої можуть бути множинні природжені вади розвитку, відставання в психомоторному розвитку у дітей раннього віку, розумова відсталість у старших, відставання в рості, безплідність.

4. Злоякісні пухлини, особливо лейкоз.

ЗАГАЛЬНІ СИМПТОМИ ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

Хромосомні хвороби - синдроми множинних вад розвитку. Як правило, поліплоїдії і зміни кількості і структури аутосом виявляються певними симптомами в період вагітності і діагностуються у новонароджених. Хромосомні хвороби, пов'язані зі зміною кількості і структури статевих хромосом, відрізняються більш легким перебігом.

Загальні симптоми поліплоїдії і аномалій аутосом

У період вагітності

1. Загрози переривання вагітності.
2. Затримка внутрішньоутробного розвитку (діагностується на підставі серії ультразвукових досліджень).
3. Маловоддя або багатоводдя.
4. Токсикози у період вагітності.
5. Передчасні пологи. Рідше нормальний термін вагітності.

Загальні симптоми

1. Гіпотрофія або гіпоплазія при народженні.
2. Відставання в психомоторному розвитку у дітей раннього віку.
3. Розумова відсталість у старших дітей (зазвичай тяжка).
4. Затримка росту.
5. Безплідність.

Дизморфії обличчя і черепа

1. Мікроцефалія.
2. «Дизморфічне обличчя»: мікроаномалії очей (монголоїдний або антимонголоїдний розріз, епікант та ін.), низько розташовані і деформовані вушні раковини; мікрогенія (гіпоплазія нижньої щелепи) та ін.

Верхні і нижні кінцівки

1. Чотирипальцева складка на долоні, єдина згинальна складка на 5-му пальці й інші зміни дерматогліфіки, клинодактилія 5-го пальця.
2. Сандалеподібна щілина на стопі.
3. Стопа-гойдалка.
4. Поперечна згинальна борозна на підшві.

Внутрішні органи

Часто зустрічаються природжені вади серця і великих судин, вади мозку, сечостатевої системи, травного тракту та ін. систем органів, порушення функції ендокринної та імунної систем.

Як виняток, зустрічаються такі симптомокомплекси:

1. Розумова відсталість без якихось вад розвитку.
2. Вади розвитку при нормальному психічному розвитку.
3. Ізольовані (поодинокі) вади розвитку.

Хромосомні хвороби, обумовлені зміною кількості і структури X-хромосом, як правило, характеризуються легшим перебігом. Легша клінічна картина цих синдромів обумовлена інактивацією зайвих X-хромосом в ембріональному періоді розвитку.

Для них характерне таке:

— розумовий розвиток частіше нижчий за норму, але аномалії розвитку мозку виражені не так виразно, як при аномаліях аутосом. Багато хворих мають нормальний інтелект, а деякі — вище середнього;

— фенотипічні порушення більшою мірою торкаються розвитку статевих органів і росту, спостерігаються вади розвитку, особливо при синдромі Шерешевського — Тернера, але зустрічаються вони рідше і менш тяжкі;

— остаточний фенотип, як правило, формується в підлітковому періоді; винятком є синдром Шерешевського — Тернера, при якому чіткі клінічні ознаки виявляються у новонароджених;

— можливі легкі форми, які виявляють тільки при популяційних дослідженнях.

Діагностичні ознаки хромосомних синдромів можна розділити на три групи:

1. Загальні ознаки, що дозволяють запідозрити аномалії хромосом (психічне або фізичне недорозвинення, черепно-лицьові дизморфії, зміни дерматогліфіки, вади внутрішніх органів).

2. Ознаки, що найчастіше зустрічаються при певних синдромах. Наприклад, при синдромі Едвардса в 90 % випадків зустрічається доліхоцефалія і в 96 % — флексорне згинання кисті. При синдромі Патау в середньому в 70 % випадків зустрічаються розколина губи і піднебіння, мікрофтальмія, полікістоз нирок, полідактилія. При синдромі Дауна більш як в 90 % випадків відзначається монголоїдний розріз очей і в 60 % розріз поперечна складка на долоні.

3. Ознаки, патогномонічні для певного синдрому. Наприклад, при синдромі «котячого крику» відзначається характерний крик, що нагадує котяче нявкання.

Синдром Дауна (трисомія 21)

Вперше в самостійну нозологічну одиницю виділив англійський лікар Даун (Down) в 1866 р. під назвою «монголоїдна ідіотія». Етіологія захворювання встановлена через майже сторіччя — J. Lejeune і співавтори (1959) знайшли у таких хворих додаткову 21-шу хромосому.

Основні діагностичні ознаки: розумова відсталість, м'язова гіпотонія, брахіцефалія, мікроцефалія, плоске обличчя, монголоїдний розріз очей, макроглосія, вади серця та ін. органів, імунodefіцитні стани, трисомія по 21-й хромосомі.

Хвороба Дауна — найпоширеніша форма хромосомної патології людини. Частота популяції у новонароджених 1:700–1:800. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед новонароджених з синдромом Дауна дорівнює 1:1.

У 94 % всіх форм синдрому Дауна виявляється повна трисомія. Каріотип при повній трисомії 47,XX,+21 або 47,XY,+21 (рис. 5.3). У 80 % випадків зайва хромосома материнського походження і лише в 20 % — батьківського. У 4 % випадків зустрічається робертсонівська транслокація (рис. 5.4) і в 2 % — мозаїцизм.

Таблиця

Цитогенетичні порушення при синдромі Дауна

Мутації	Частота, %
Трисомія	94
Транслокація	4
Мозаїцизм	2

Основні діагностичні ознаки і клініка захворювання настільки типові і добре описані в літературі, що діагноз встановлюється вже в періоді новонародженості (рис. 5.5). За даними різних авторів, при хворобі Дауна зустрічається від 9 до 29 мікроаномалій і вад розвитку.

Діти з синдромом Дауна народжуються, як правило, в строк з помірною гіпоплазією. Маса тіла при народженні в середньому 2900 г. Найхарактернішими симптомами у новонароджених є м'язова гіпотонія і гіпореклексія в поєднанні з розхитаністю суглобів. Брахіцефальний череп зі сплющеною потилицею. Обличчя кругле сплющене, монголоїдний розріз очей, епікант, плями Брушфільда (світлі плями на райдужці), розширене і сплющене перенісся, маленькі низько розташовані вушні раковини (мікроотія) із закрученим завитком. Великий зазвичай висунутий язик (макроглосія), високе піднебіння. Шия коротка, характерний надлишок шкіри на шиї. Кисті широкі короткі, клинодактилія мізинців, одна згинальна борозна на мізинці (через гіпоплазії серединної фаланги), чотиріпальцева складка на долоні. На стопі сандалеподібна щілина.

Слід зазначити, що перераховані симптоми зустрічаються не у 100 % хворих.

Захворювання необхідно диференціювати з уродженим гіпотиреозом (трапляється з частотою 1:3500, характерні затяжна жовтяниця за рахунок прямого білірубіну, на першому місяці погіршення апетиту, млявість, блювання, закрепи, блідість, гіпотонія, зниження шкірної температури, після 6-го тижня розвивається одутлість повік. У дітей жорстке волосся, великий язик, який не поміщається в ротовій порожнині, збільшення живота, порушення росту та розвитку, підвищення рівня ТТГ та зниження рівня Т3, Т4).

У 50 % хворих з синдромом Дауна зустрічаються природжені вади серця (дефекти міжшлуночкової і міжпередсердної перегородок, відкрита артеріальна протока та ін.), у 15 % вади шлунково-кишкового тракту (атрезія або стеноз дванадцятипалої кишки, атрезія стравоходу, атрезія прямої кишки і ануса, мегаколон), у 6 % хворих вади сечової системи. Досить часто виявляються ознаки недорозвинення зовнішніх статевих органів (крипторхізм, гіпоплазія статевого члена і мошонки), пупкові і пахові грижі, розходження прямих м'язів живота.

Розумова відсталість і затримка стато-моторних функцій виявляються практично у всіх хворих. Коефіцієнт розумового розвитку (IQ) у різних дітей варіює від 25 до 75. Якщо не застосовуються спеціальні методи навчання, то частіше зустрічається імбецильність (65–90 %), дебільність і ідіотія зустрічаються в рівних співвідношеннях.

Характерна затримка зросту. Середній зріст дорослих хворих близько 150 см.

У хворих з синдромом Дауна спостерігаються імунодефіцитні стани, знижена репарація ДНК. З цієї причини діти з синдромом Дауна часто хворіють на пневмонію, важко переносять дитячі інфекції. У них значно частіше зустрічаються лейкози, ніж у здорових дітей.

Вітальний прогноз при хворобі Дауна визначається наявністю вад розвитку серцево-судинної системи і травного тракту, інфекцій дихальних шляхів (імунодефіцит природженого характеру), хвороб крові (лейкоз) і злоякісними новоутвореннями, до яких схильні ці хворі. Природжені вади розвитку й інші стани часто призводять до летального результату. Зазвичай 20–30 % хворих гинуть на 1-му році життя, 50 % — в перші 5 років. За відсутності тяжких вад розвитку, при уважному догляді за хворим, своєчасній діагностиці і лікуванні можливих супутніх захворювань тривалість життя може досягати 50–60 років. Багато хворих з трисомією 21 здатні вести самостійне життя, опановують нескладні професії, створюють сім'ї.

Клінічна характеристика синдрому Дауна в різні вікові періоди

В період новонародженості: необхідна діагностика природжених вад серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та ін. систем органів. У 3 % новонароджених є природжені катаракти, часто зустрічається глаукома. Необхідна діагностика гіпотиреозу, який зустрічається частіше при трисомії 21 і потребує ранньої замісної терапії гормонами. Можуть бути утруднення при грудному вигодовуванні, обумовлені м'язовою гіпотонією, макроглосією. Більш часті запори через гіпотонічну мускулатуру кишечника⁸⁹⁻⁴⁵⁶⁺¹. Слід звернути увагу на можливість природженого вивиху стегна.

Грудний вік: слід звернути увагу на схильність до судом у хворих з синдромом Дауна, гіпотиреоз, інфекційні захворювання.

Дошкільний і молодший шкільний вік: серйозні вади розвитку залишаються головною причиною смерті в дитячому віці. Зберігається схильність до інфекційних захворювань і ризик лейкозів. У хворих часто розвивається туговухість, тому рекомендується щорічна аудіометрія.

Необхідні регулярні консультації окуліста, оскільки у хворих часто зустрічаються порушення рефракції, косоокість, часто розвиваються катаракти. У дітей з синдромом Дауна маленькі і деформовані зуби, необхідні регулярні огляди стоматологом. У 15 % хворих спостерігається нестійкість атлантооксідального з'єднання, що може призвести до здавлення спинного мозку і неврологічної симптоматики. Необхідне рентгенологічне обстеження хворих перед вступом до школи. Слід звернути увагу на схильність до ожиріння.

Пубертатний вік: зберігається схильність до інфекційних захворювань і лейкозу, необхідні регулярні аудіометрії, консультації окуліста і стоматолога, контроль функції щитоподібної залози. Необхідно звернути увагу на статеве виховання підлітків. У дівчат звичайно встановлюються регулярні менструації. Більшість циклів ановуляторна, але можлива вагітність. У світовій літературі описано близько 30 випадків вагітності у жінок з синдромом Дауна. Теоретично 50 % нащадків успадковуватимуть зайву 21-шу хромосому.

Хлопці з синдромом Дауна відчувають ті ж самі статеві потяги і розлади, як і їхні однолітки. Чоловіки з синдромом Дауна, як правило, безплідні, оскільки у них порушений сперматогенез, хоча описаний один випадок зачаття дитини чоловіком з синдромом Дауна.

Шкіра дітей з синдромом Дауна має тенденцію до сухості і екземи. Часто з'являється вугровий висип. Спостерігається гніздове облісіння.

Старший вік: хворі з синдромом Дауна старіють швидше, ніж здорові люди. У більшості хворих у старшому віці розвивається хвороба Альцгеймера. Це обумовлено тим, що ген хвороби Альцгеймера локалізований в 21-й хромосомі.

Медико-генетичне консультування

Для подружньої пари, що має дитину з синдромом Дауна, ризик народження ще однієї хворої дитини підвищений і залежить від віку матері і цитогенетичного варіанту синдрому.

Встановлено тісний зв'язок між віком матері і частотою народження дітей з синдромом Дауна (табл.). Подібна залежність виявлена і при інших трисоміях по аутосомах (синдроми Едвардса і Патау).

Таблиця

Залежність частоти народження дітей з синдромом Дауна від віку матері

Вік матері	Частота народження дітей з синдромом Дауна
До 18 років	1: 45
20 років	1: 1800
25 років	1: 1300
30 років	1: 1000
35 років	1: 300

40 років	1: 100
45 років	1: 30
49 років	1: 12

Причини цього явища не встановлені. Одна з можливих причин — особливості овогенезу у жінок. Овогенез починається в ембріональному періоді розвитку і до 7 міс проходять стадії розмноження, зростання і розпочинається профаза першого поділу мейозу. В ембріональному періоді проходять кон'югація і кросинговер, а потім мейоз зупиняється. З підліткового віку овоцити починають вступати в завершальний етап мейозу. Чим більше термін від початку мейозу до його завершення, тим більше мутагенних факторів діють на організм жінок і тим більший ризик нерозходження хромосом. Проте це не пояснює високу частоту нерозходження хромосом у молодих матерів.

У разі простої трисомії і віку матері до 35 років повторний ризик не більше 1 %. Після 35 років ризик народження хворої дитини рівний подвоєному генетичному ризику для даної вікової групи.

Якщо у хворого виявлений транслокаційний варіант хвороби Дауна, то обов'язково для цілей медико-генетичного консультування досліджують каріотип батьків. Виявлення у когонебудь з батьків збалансованої транслокації, що послужила причиною патології у дитини, потребує при наступних вагітностях проведення інвазивної пренатальної діагностики. В цілому генетичний ризик оцінюють за спеціальними таблицями емпіричного генетичного ризику (табл.). Ризик залежить від виду транслокації і того, хто з батьків (мати або батько) є носієм. Ризик вищий, якщо транслокація виявлена у матері, тому що овоцити з трансолокацією виявляються життєздатнішими, ніж сперматозоїди.

Ризик для потомства носіїв робертсонівських транслокацій

Тип робертсонівської транслокації	Генетичний ризик, %	
	Носій — жінка	Носій — чоловік
Транслокація між 21 і 22 хромосомами (21q22q)	7	2
Транслокація між 22 хромосомою і будь-якою хромосомою з групи D 13, 14, 15 пари (21qDq)	10	2,4
Транслокація між двома гомологічними хромосомами 21 (21q21q)	100	100

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

V. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

VI. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. 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. - К., 2012. - 71с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
5. Наказ МОЗ України № 685 від 20.10.2015 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Синдром Дауна.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>
<http://ghr.nlm.nih.gov>
<http://www.orpha.net>
<http://rarediseases.org>

Практичне заняття № 4

Тема: Хромосомні хвороби, пов'язані зі зміною кількості або структури аутосом.

Мета: Засвоїти уміння самостійно використовувати знання про каріотипи і мінімальні

діагностичні ознаки найбільш поширених хромосомних хвороб пов'язаних із зміною будови та кількості аутосом для обґрунтування діагнозу хромосомного синдрому. Засвоїти навички аналізу каріотипу хворих з найбільш розповсюдженими хромосомними хворобами внаслідок зміни кількості або структури аутосом. Вміти розрахувати генетичний ризик і запропонувати методи лабораторної діагностики залежно від типу мутацій.

Основні поняття: хромосомні синдроми пов'язані із зміною будови та кількості аутосом, синдроми Дауна, Патау, Едвардса, котячого крику, мікроцитогенетичні синдроми, синдроми Ангельмана, Прадера-Віллі, мінімальні діагностичні ознаки, каріотипи хворих

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, тести з теми, набір фенотипів хворих, каріотипи хворих

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Більшість хромосомних синдромів пов'язаних із зміною числа або структури аутосом являються фатальними, характеризуються ранньою смертю хворих або інвалідизацією. Знання точного діагнозу потрібне лікарям для правильного визначення клінічного прогнозу, прогнозу життя, професійної придатності хворого, прогнозу можливості лікування.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності здобувачів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- Мінімальні діагностичні ознаки та каріотипи хворих з синдромами Дауна, Патау, Едвардса, «котячого крику»;
- Поняття про мікроцитогенетичні синдроми, приклади мікроцитогенетичних синдромів;
- Особливості діагностики мікроцитогенетичних синдромів;
- Медико-генетичне консультування при хромосомних захворюваннях внаслідок зміни будови або кількості аутосом;
- Пренатальну діагностику хромосомних хвороб.

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- При аналізі фенотипу хворого виявити симптомокомплекси характерні для синдромів Дауна, Патау, Едвардса, «котячого крику», Ангельмана, Прадера-Віллі.
- Проаналізувати каріотипи хворих з найбільш поширеними хромосомними хворобами, визначити діагноз.
- Призначити обстеження хворому з підозрою на трисомію.

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття

1. Яка частота хромосомних захворювань?
2. Загальні симптоми хромосомних хвороб, обумовлених зміною числа і структури аутосом.
3. Поліплоїдія: каріотип, клініка, прогноз, медико-генетичне консультування сім'ї.
4. Клініко-цитогенетична характеристика хромосомних хвороб, пов'язаних із зміною кількості і структури аутосом: синдроми Дауна, Патау, Едвардса, Вольфа-Хиршхорна, «крику кішки».
5. Що таке мікроцитогенетичні синдроми? Особливості клінічної картини, приклади синдромів.
6. Клініко-цитогенетична характеристика синдромів Ангельмана і Прадера — Віллі. Значення геномного імпринтингу.
7. Принципи медико-генетичного консультування при хромосомних захворюваннях пов'язаних зі зміною кількості і структури аутосом.

8. Пренатальна діагностика хромосомної патології.

2.3. Тестові завдання для перевірки базових знань за темою практичного заняття.

Завдання 1. Виберіть одну найбільш правильну відповідь

1. До мікроцитогенетичних синдромів належать:
А. Синдром Дауна.
В. Синдром Патау.
С. Синдром Шерешевського — Тернера.
D. Синдром Клайнфельтера.
Е. Синдром Прадера — Віллі.
2. Для якого каріотипу характерне поєднання мікроцефалії, місяцеподібного обличчя, антимонголоїдного розрізу очей, епіканту, специфічного плачу?
А. 46, XXУ.
В. 47, ХУ, + 18.
С. 47, ХУ, + 13.
D. 46, XX, del 5 p-.
Е. 46, ХУ, в del 4 p.
3. У новонародженої дівчинки мікроцефалія з дефектами шкіри черепа (природжена аплазія шкіри), розколина губи і твердого піднебіння, вади ЦНС, полідактилія. Такий симптомокомплекс характерний для синдрому:
А. Дауна.
В. «Котячого крику».
С. Патау.
D. Едвардса.
Е. Шерешевського — Тернера.
4. При успадкуванні мікрodelеції довгого плеча 15 хромосоми від матері розвивається синдром Ангельмана, а від батька — інший синдром (Прадера — Віллі). Це пояснюється:
А. Неповною пенетрантністю генів.
В. Варіюючою експресивністю.
С. Геномним імпринтингом.
D. Комплементарною дією генів.
Е. Явищем плейотропії.
5. Для хромосомних хвороб найбільш характерно:
А. Затримка психомоторного розвитку у дітей раннього віку, розумова відсталість у старших.
В. Порушення фізичного розвитку, зміна кольору і запаху сечі.
С. Системність уражень.
D. Порушення розумового розвитку, множинні вади розвитку і мікроаномалії.
Е. Катаракта, гепатоспленомегалія, відставання в розвитку.
6. У новонародженого хлопчика гіпоплазія, доліхоцефальна форма черепа, мікрогенія, низько розташовані і деформовані вушні раковини, стопа-гойдалка, вади серця, ЦНС. Ваш діагноз:
А. Синдром Дауна.
В. Синдром Патау.
С. Синдром Марфана.
D. Синдром Клайнфельтера.
Е. Синдром Едвардса.
7. У новонародженого брахіцефалія, мікроцефалія, монголоїдний розріз очей, макроглосія, сплющене обличчя. Для якого хромосомного синдрому найбільш характерний цей симптомокомплекс:
А. Синдром Едвардса.

- В. Синдром Патау.
 - С. Синдром Дауна.
 - Д. Синдром Шерешевського — Тернера.
 - Е. Синдром «котячого крику».
8. Назвіть частоту хромосомних хвороб у новонароджених:
- А. 1 на 700.
 - В. 5 на 1000.
 - С. 0,1 %.
 - Д. 1 %.
 - Е. 5 %.
9. У якому віці у жінки підвищений ризик народження дитини з синдромом Дауна?
- А. 20–25 років.
 - В. 25–30 років.
 - С. 30–35 років.
 - Д. 35 і більше.
 - Е. Від віку не залежить.
10. У хлопчика 9 років ожиріння, м'язова гіпотонія, акромелія (маленькі кисті і стопи), гіпогонадізм, розумова відсталість, мікрodelеція довгого плеча 15-ї хромосоми. Ваш діагноз:
- А. Синдром «котячого крику».
 - В. Синдром Ангельмана.
 - С. Синдром Прадера — Віллі.
 - Д. Синдром Патау.
 - Е. Синдром Марфана.
11. Вкажіть показання для проведення цитогенетичної діагностики:
- А. Розумова відсталість, мікроаномалії розвитку і вади розвитку.
 - В. Гепатоспленомегалія, катаракта, розумова відсталість.
 - С. Непереносність деяких харчових продуктів, гемолітичні кризи.
 - Д. Неврологічні прояви (судоми, зниження або підвищення м'язового тону, спастичні парези).
 - Е. Незвичайний запах сечі.
12. Які характерні зміни черепа наявні в клінічній картині синдрому Дауна?
- А. Брахіцефалічної форми, укорочення передньо-заднього розміру, сплюснення потилиці.
 - В. Нависаючий лоб, косоокість, плоский ніс.
 - С. Укорочення передньо-заднього розміру, сплюснення потилиці, навислий лоб.
 - Д. Укорочення його передньо- заднього розміру, навислий лоб.
13. Що характерне в клінічній картині для синдрому Едвардса?
- А. Гіпертелоризм.
 - В. Косоокість.
 - С. Різка затримка росту, гіпоплазія м'язової тканини та підшкірно-жирового шару.
 - Д. Очні щілини вузькі.
14. Які зміни обличчя та піднебіння характерні для синдрому Патау?
- А. Череп брахіцефалічної форми, укорочення його передньо- заднього розміру, сплюснення потилиці.
 - В. Щілина губи та піднебіння
 - С. Колобома, катаракта райдужки.
 - Д. Укорочення передньо-заднього розміру черепа, сплюснення потилиці, гіпертелоризм.
15. Що характерне для психоемоційного розвитку осіб із хворобою Дауна?
- А. Розумова відсталість до рівня ідіотії.
 - В. Діти випереджають у розвитку своїх однолітків.

- С. Розумова відсталість до рівня імбецильності, діти неслухняні, агресивні.
D. Розумова відсталість до рівня імбецильності, діти слухняні, лагідні, терплячі.
16. У чому відмінність великого язика при хворобі Дауна та при вродженому гіпотиреозі?
A. При хворобі Дауна язик поміщається в ротовій порожнині, а при вродженому гіпотиреозі – ні.
B. При хворобі Дауна язик не поміщається в ротовій порожнині, а при вродженому гіпотиреозі – поміщається.
C. Різниця немає.
D. При хворобі Дауна роздвоєний язик.
17. Для якої трисомії характерна полідактилія?
A. Трисомія 13 (синдром Патау).
B. Трисомія 21 (синдром Дауна).
C. Трисомія 9
D. Трисомія 18 (синдром Едварда).
18. Що таке спадкові хвороби?
A. Це хвороби, які виникають унаслідок несприятливої дії зовнішніх факторів на організм.
B. Це вроджені хвороби, які виникають унаслідок пошкодження генетичної інформації.
C. Це хвороби, які виникають унаслідок хвороб матері.
D. Це хвороби, які виникають унаслідок хвороб плода в перші 6 місяців життя.
19. Яка частота синдрому Патау?
A. 1:5000-1:7000.
B. 1:10000.
C. 1:700- 1:800.
D. 1:50000.
20. Яка частота синдрому Едварда?
A. 1:700- 1:800.
B. 1:10000.
C. 1:5000-1:7000.
D. 1:50000.
21. Що таке автосома?
A. Будь-яка нестатевая хромосома.
B. Будь-яка статевая хромосома.
C. Будь-яка хромосома клітини.
D. Будь-яка парна хромосома.

Еталони відповідей: 1-Е, 2-Д, 3-С, 4-С, 5-А, 6-Е, 7-С, 8-Д, 9-Д, 10-С, 11—А, 12-А, 13-С, 14-В, 15-Д, 16-С, 17-А, 18-В, 19-А, 20-С, 21- А

III. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. На фотографіях проаналізувати фенотипи хворих з найбільш поширеними хромосомними захворюваннями внаслідок зміни будови або кількості автосом. Визначити можливий діагноз, каріотип хворих, розрахувати генетичний ризик, запропонувати методи лабораторної і пренатальної діагностики.

Робота 2. Розв'язати ситуаційні задачі

Задача 1. У 26-річної жінки 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?

Задача 2. До пологового будинку потрапила жінка з новонародженою дитиною, що народилася вдома. При огляді дитини відмічаються монголоїдний розріз очей, кругле пласке обличчя, плоска спинка носа, епікант (вертикальна складка шкіри біля внутрішнього кутка ока), великий язик, збільшення поперечного розміру голови, вкорочення передньо - заднього розміру, скошена потилиця, “надлишок” шкіри на шиї, деформовані вушні раковини. Наявна м’язова гіпотонія. Про яке спадкове захворювання необхідно подумати в першу чергу? Як підтвердити ваше припущення?

Задача 3. У пологовому будинку народилася дитина з множинними вадами розвитку обличчя та мозку, кістково-м’язової системи та очей. Обвід голови зменшений. Лоб скошений, низький, очні щілини вузькі, перенісся запале, вушні раковини низько розташовані та деформовані. Відмічена двобічна розщілина верхньої губи та піднебіння. Наявна підозра на вроджену ваду серця (дефект міжшлуночкової перетинки). У дівчинки наявні колобома, катаракта райдужки, двобічна полідактилія на руках.

Яку вроджену патологію ви запідозрите? Які додаткові інструментальні та лабораторні дослідження призначите?

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Робота 1, 2. При аналізі фенотипів хворих на фотографіях і при розв’язанні ситуаційних задач використовуйте інформацію про мінімальні діагностичні ознаки, які характерні для хромосомних хвороб (Таблиця)

Таблиця

Клінічна і цитогенетична характеристика основних хромосомних хвороб

Синдром	Каріотип	Частота в популяції	Основні клінічні симптоми
Триплоїдія	69, XXУ або 69, XXX	Спорадичні випадки	Збільшення маси і розмірів плаценти, осередкова псевдокістозна дегенерація ворсин хоріона. Гіпопалазія при народженні. Летальний синдром множинних природжених вад розвитку
Синдром Дауна	47,XX,+21 або 47,XY,+21	1:700–1:800	Розумова відсталість, м’язова гіпотонія, брахіцефалія, мікроцефалія, пласке обличчя, монголоїдний розріз очей, макрогловія, в 50 % вади серця, вади ін. органів, імунодефіцитні стани. Деякі хворі живуть до 50–60 років.
Синдром Едвардса	47,XX,+18 або 47,XY,+18	1:5000–1:7000 (70 % хворих)	Пренатальна гіпоплазія, єдина пупкова артерія, доліхоцефалія, нависаюча потилиця, мікрогенія, специфічне згинання пальців кисті, стопа-

		— дівчатка	гойдалка, множинні вади розвитку внутрішніх органів, летальний синдром
Синдром Патау	47,XX, +13 або 47,XY, +13	1:5000– 1:7000	Мікроцефалія, розколина губи і піднебіння, полідактилія, множинні природжені вади розвитку внутрішніх органів, летальний синдром
Синдром «крику кішки»	46,XX, del5p- або 46,XY, del 5p-	1:45000 – 1:50000	Незвичайний крик, що нагадує котяче нявкання, мікроцефалія, антимонголоїдний розріз очей, гіпертелоризм, широке перенісся, вади внутрішніх органів, розумова відсталість. Деякі хворі живуть більше 50 років.
Синдром Ангельмана (синдром «щасливої ляльки»)	46,XX, del 15q- або 46,XY, del 15q- мутація успадковується від матері		Мікробрахіцефалія, подовжене обличчя, макростомія, тяжка розумова відсталість, груба затримка мовного розвитку, судоми, характерна хода, що нагадує рухи механічної ляльки, легко провоковані або спонтанні напади сміху (звідси назва — синдром «щасливої ляльки»). Хворі часто висовують язик.
Синдром Прадера — Віллі	46,XX, del 15q- або 46,XY, del 15q- мутація успадковується від батька		М'язова гіпотонія, гіпогонадізм, ожиріння, розумова відсталість, маленькі кисті і стопи

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.

3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
5. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Медична генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичне заняття № 5

Тема: Хромосомні хвороби, пов'язані зі зміною кількості статевих хромосом.

Мета: засвоїти уміння самостійно використовувати знання про мінімальні діагностичні ознаки найбільш поширених хромосомних хвороб пов'язаних зі зміною кількості статевих хромосом. Вміти при аналізі фенотипу хворого сформулювати можливий діагноз хромосомної патології і визначити необхідність додаткового обстеження, включаючи специфічні генетичні методи.

Основні поняття: хромосомні синдроми пов'язані зі зміною кількості статевих хромосом, синдроми Шерешевського-Тернера, полісомії X, Клайфельтера, полісомії Y, мінімальні діагностичні ознаки, каріотипи хворих

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, набір фенотипів хворих, каріотипи хворих

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Хромосомні хвороби, обумовлені зміною кількості і структури X- хромосом, як правило, характеризуються легшим перебігом ніж інші групи хромосомних захворювань. Легша клінічна картина цих синдромів обумовлена інактивацією зайвих X-хромосом в ембріональному періоді розвитку. Для них характерне таке:

— розумовий розвиток частіше нижчий за норму, але аномалії розвитку мозку виражені не так виразно, як при аномаліях аутосом. Багато хворих мають нормальний інтелект, а деякі — вище середнього;

— фенотипічні порушення більшою мірою торкаються розвитку статевих органів і росту, спостерігаються вади розвитку, особливо при синдромі Шерешевського — Тернера, але зустрічаються вони рідше і менш тяжкі;

— остаточний фенотип, як правило, формується в підлітковому періоді; винятком є синдром Шерешевського — Тернера, при якому чіткі клінічні ознаки виявляються у новонароджених;

— можливі легкі форми, які виявляють тільки при популяційних дослідженнях.

При полісомії Y у хворих також часто нормальний інтелект, можливі легкі форми.

Тривалість життя хворих, як правило, не відрізняється від здорових людей. Рання діагностика дуже важлива, оскільки для цієї групи з хромосомних хвороб розроблено методи лікування. Своєчасне лікування дозволяє запобігти багатьом симптомам захворювань.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- Мінімальні діагностичні ознаки та каріотиби хворих з синдромами Шерешевського-Тернера, полісомії X, Клайфельтера, полісомії Y;
- Принципи лікування хворих на синдроми Шерешевського-Тернера, Клайнфельтера;
- Медико-генетичне консультування, пренатальну діагностику.

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- при аналізі фенотипу хворого виявити симптомокомплекси характерні для синдромів Шерешевського-Тернера, полісомії X, Клайфельтера, полісомії Y;
- проаналізувати каріотиби хворих з хромосомними захворюваннями пов'язаними зі зміною кількості статевих хромосом, визначити діагноз;
- призначити обстеження хворому з підозрою на синдроми Шерешевського-Тернера, полісомії X, Клайфельтера, полісомії Y .

-

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою семінару

1. Особливості клінічної картини хромосомних синдромів, обумовлених зміною кількості статевих хромосом.
2. Клініко-цитогенетична характеристика синдромів Шерешевського — Тернера, полісомії X, полісомії Y, синдрому Клайнфельтера.
3. Особливості діагностики хромосомних захворювань, пов'язаних зі зміною кількості X та Y-хромосом.
4. Принципи медико-генетичного консультування.
5. Пренатальна діагностика.

2.3. Тестові завдання та задачі для перевірки базових знань за темою практичного заняття:

Завдання 1. Виберіть одну найбільш правильну відповідь

1. У цитогенетичній лабораторії досліджують каріотип дівчинки з симптомами синдрому Шерешевського — Тернера. Який каріотип підтвердить діагноз?
А. 47, XXУ.
В. 47, XY, +13.

- C. 47, XX, +18.
- D. 46, XY, del 5 p-.
- E. 45, X0.

2. У хлопчика з розумовою відсталістю і недорозвиненням вторинних статевих ознак діагностовано синдром Клайнфельтера. Вкажіть правильну формулу каріотипу при цьому синдромі:
- A. 45, X0.
 - B. 47, XXX.
 - C. 47, XYY.
 - D. 47, XXY.
 - E. 47, XY, + 18.
3. У хлопчика 15 років високий зріст, евнухоїдна статура, гінекомастія, яєчка зменшені в розмірі, в букальному зскрібку знайдена 1 грудка статевого хроматину. Ваш діагноз:
- A. Синдром Дауна.
 - B. Синдром Патау.
 - C. Синдром Марфана.
 - D. Синдром Клайнфельтера.
 - E. Синдром полісомії Y.
4. У новонародженої дівчинки лімфатичні набряки кистей і стоп, коротка шия з шкірними складками, антимоноголоїдний розріз очей, епікант. Ваш діагноз:
- A. Синдром Дауна.
 - B. Синдром Патау.
 - C. Синдром Едвардса.
 - D. Синдром «котячого крику».
 - E. Синдром Шерешевського — Тернера.
5. До медико-генетичного центру направлено дівчинку 14 років зростом 139 см, з масою тіла 40 кг, антимоноголоїдним розрізом очей, епікантом, крилоподібними складками на шиї, щитоподібною грудною кліткою, гіпертелоризмом сосків, вальгусною деформацією ліктьових суглобів, множинними невусами на шкірі, відсутністю вторинних статевих ознак, інфантильною статурою, вадою лівої нирки; вчиться на 4 і 5. Ваш попередній діагноз?
- A. Синдром полісомії X-хромосоми.
 - B. Синдром Ангельмана.
 - C. Синдром Клайнфельтера
 - D. Синдром «котячого крику».
 - E. Синдром Шерешевського — Тернера.
5. Клінічна маніфестація в пубертатному віці характерна для:
- A. Синдрому Дауна.
 - B. Синдрому Клайнфельтера.
 - C. Синдрому Шерешевського — Тернера.
 - D. Синдрому «котячого крику».
 - E. Синдрому Прадера — Віллі.
6. Клінічні симптоми захворювання варіюють від практично нормальних чоловіків за фізичним і розумовим розвитком до пацієнтів з легкою розумовою відсталістю,

- схильністю до кримінальних і навіть агресивних вчинків. Для якого синдрому характерний такий симптомокомплекс?
- A. Синдром полісомії X-хромосоми.
 - B. Синдром Ангельмана.
 - C. Синдром Клайнфельтера
 - D. Синдром полісомії Y.
 - E. Синдром Шерешевського — Тернера.
7. Клінічна картина хромосомної хвороби варіабельна — від практично здорових фертильних жінок до пацієнток з вираженим гіпергонадотропним гіпогонадизмом, безплідністю, олігофренією.
- A. Синдром трисомії X-хромосоми.
 - B. Синдром тетрасомії X.
 - C. Синдром Клайнфельтера
 - D. Синдром полісомії Y.
 - E. Синдром Шерешевського — Тернера.
8. Хромосомні хвороби новонароджених можуть бути результатом всіх змін кількості і структури хромосом, за виключенням:
- A. Нулесомії.
 - B. Трисомії.
 - C. Інверсії.
 - D. Моносомії.
 - E. Дуплікації.
9. Які особливості статевих ознак при синдромі Шерешевського-Тернера?
- A. Рання поява вторинних статевих ознак.
 - B. Недорозвинуті зовнішні статеві органи при нормальному розвитку внутрішніх (матки, труб).
 - C. Раннє статеве дозрівання дітей.
 - D. Агенезія гонад, гіпоплазія матки та маткових труб, первинна аменорея, недорозвинення молочних залоз.
10. Які основні вроджені вади характерні для синдрому Шерешевського — Тернера?
- A. Гіпогонадизм, вади серця і легень, сліпота.
 - B. Недорозвинення статевих органів, низький зріст, деформації грудної клітки та кінцівок.
 - C. Гіпогонадизм, недорозвинення статевих органів, вроджені вади розвитку серця та нирок.
 - D. Гіпогонадизм, косоокість, аномалії нервової системи.
11. Яка частота синдрому моносомії X у новонароджених дівчат?
- A. 1:1000
 - B. 1:2000 .
 - C. 1:3000.
 - D. 1:50000.
12. Які характерні клінічні ознаки моносомії X у новонароджених?
- A. Коротка крилоподібна шия з надлишком шкіри, набряк гомілок, кистей рук та передплічч.

- В. Маленький зріст, розщілина піднебіння.
- С. Крилоподібна шия та косоокість.
- Д. Особливостей немає.

13. Які характерні клінічні ознаки моносомії Х у дітей шкільного віку та підлітків?

- А. Високий зріст, затримка розвитку статевих ознак, відставання в психічному розвитку.
- В. Затримка росту, затримка розвитку вторинних статевих ознак, шийна складка (крилоподібна шия), черепно - лицеві дисморфії.
- С. Високий зріст, деформації кісток.
- Д. Особливостей немає.

14. Як часто трапляється мозаїцизм при моносомії Х?

- А. У 5% випадків.
- В. 10%.
- С. 30 – 40%
- Д. 50%
- Е. 60-70%

15. Як часто зустрічається трисомія Х (трипло-Х) серед новонароджених дівчаток?

- А. 1:1000.
- В. 1:2000.
- С. 1:5000.
- Д. 1:10000.
- Е. 1:50000.

16. Яка частота синдрому Клайнфельтера серед новонароджених хлопчиків?

- А. 1:1000.
- В. 1:2000.
- С. 1:5000.
- Д. 1:10000.
- Е. 1:50000.

17. Які клінічні особливості відмічаються в період статевого дозрівання у хворих із синдромом Клайнфельтера?

- А. Такі особи не відрізняються від однолітків.
- В. Низький зріст, євнухоїдизм
- С. Низький зріст, високий тембр голосу.
- Д. Недостатній розвиток сім'яників та вторинних статевих ознак, високий зріст.

Еталони відповідей: 1-Е, 2-Д, 3-С, 4-С, 5-А, 6-Е, 7-С, 8-Д, 9-Д, 10-С, 11-С, 12-А, 13-В, 14-С, 15-А, 16-А, 17-Д.

ІІІ. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. Розв'язати ситуаційні задачі.

Задача 1. 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. Попередній діагноз. План обстеження.

Задача 2. У 70-ті рр. в Західній Європі, США і Канаді проводилися дослідження популяцій, 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?

Задача 3. До відділення патології новонароджених потрапила дитина з пологового відділення ЦРЛ. При огляді дівчинки відмічено, що у неї коротка крилоподібна шия з надлишком шкіри, набряк гомілок, кистей рук та передпліч. Інших скарг немає. Яке захворювання має запідозрити лікар? Які додаткові обстеження та консультації він призначить?

Робота 3. Проаналізувати каріотиби хворих з хромосомними хворобами. Визначити тип мутації, записати каріотиби.

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

При виконанні роботи використовуйте інформацію надану в таблиці.

Клінічна і цитогенетична характеристика основних хромосомних хвороб і синдромів

Синдром	Каріотип	Частота в популяції	Основні клінічні симптоми
Синдром Шерешевського — Тернера	45,X	1:3000–3500 дівчаток	У новонароджених — лімфатичний набряк кистей і стоп, особливо добре помітний на нижніх кінцівках; гіпотонія, шкірні складки на ший. У старших дітей — статевий інфантилізм, первинна аменорея, низьке зріст, шкірні складки на ший, природжені вади серцево-судинної, сечостатевої та інших систем. Інтелект, як правило, нормальний.
Полісомії X-синдром (синдром «супержінка»)	Частіший трисомія X — 47,XXX, Рідко тетрасомія — 48,XXXX і ще рідше пентасомія 49,XXXX	1:1000 - 1:1200 дівчаток	Клінічна картина трисомії X варіабельна — від практично здорових фертильних жінок до пацієнток з вираженим гіпергонадотропним гіпогонадизмом, безплідністю, олігофренією. При тетрасомії X і пентасомії X більш виражена симптоматика, в 100 % олігофренія. Описані черепно-лицьові дизморфії, вади зубів, скелета і статевих органів

Синдром Клайнфельтера	Частіше трисомія — 47,XXY, рідко тетрасомія — 48,XXXY або 48,XXYY і пентасомія 49,XXXXY	1:1000 хлопчиків	При трисоміях варіабельна клініка від легких форм з нормальним інтелектом і фертильністю до тяжких, супроводжуються гіпогеніталізмом, гіпогонадізмом, безплідністю. При тетрасоміях і пентасоміях завжди виражена симптоматика. Зовнішні ознаки: євнухозна статура, подовжені дистальні відділи кінцівок, гінекомастія, оволошіння за жіночим типом, гіпогонадізм.
Синдром полісомії Y-хромосоми (синдром «суперчоловік»)	Частіше трисомія 47,XY ₂ , рідкий 48,XY ₂ Y, 49,XY ₂ Y ₂	1:1000	Клінічні симптоми варіюють від практично нормальних чоловіків за фізичним і розумовим розвитком до пацієнтів з легкою розумовою відсталістю, схильністю до кримінальних і навіть агресивних вчинків

Синдром Шерешевського — Тернера (45,X)

Синдром описав в 1925 р. М. А. Шерешевський, а в 1938 р. — Тернер.

Мінімальні діагностичні ознаки: у новонароджених — лімфатичний набряк кистей і стіп, особливо добре помітний на нижніх кінцівках; гіпотонія, шкірні складки на шиї. У старших дітей — статевий інфантилізм, первинна аменорея, низьке зріст, шкірні складки на шиї, природжені вади серцево-судинної, сечостатевої та інших систем. Повна або часткова моносомія по X-хромосомі.

Частота популяції синдрому 1:3000–3500 новонароджених дівчаток.

Це єдина форма моносомії у живонароджених. У 50 % хворих спостерігається повна форма моносомії (каріотип 45,X), у 30–40 % — мозаїчні форми (46,XX/45,X), рідко ізохромосоми X, делеції, кільцеві X-хромосоми (рис. 5.13).

У новонароджених і дітей грудного віку відмічаються характерні симптоми: коротка шия з надміром шкіри, лімфатичні набряки стіп, гомілки, кистей і передпліч.

Потім синдром клінічно виявляється трьома групами симптомів:

- 1) Гіпогонадізм, первинна аменорея, безплідність, недорозвинення вторинних статевих ознак.
- 2) Природжені вади серцево-судинної, сечовидільної та ін. систем органів зустрічаються у 25 % хворих.
- 3) Відставання в рості, середній зріст дорослих хворих 140 см.

Можуть відмічатися численні ендокринні розлади (ожиріння, цукровий діабет, тиреоїдит). Прогноз для життя сприятливий, виключаючи випадки з тяжкими природженими вадами серця і великих судин.

Лікування: у дітей стимуляція росту, з підліткового періоду замісна терапія жіночими статевими гормонами для формування жіночого фенотипу. Хірургічне лікування вад, косметичні операції (видалення крилоподібних складок). Описані випадки народження дітей у хворих з синдромом Шерешевського — Тернера після екстрокорпорального запліднення з використанням донорської яйцеклітини.

Медико-генетичне консультування. Повторні випадки в сім'ї синдрому Шерешевського — Тернера виключно рідкі. Частіше народжуються у молодих матерей.

Полісомії X-синдром (трисомія X (синдром трипло-X), тетрасомія X, пентасомія X) Трисомія X вперше описана в 1959 р. у жінок з каріотипом 47,XXX.

Частота патології 1:1000–1:1200 дівчаток. Серед жінок з розумовою відсталістю синдром зустрічається більш ніж в 1 % випадків.

Частіше зустрічається трисомія — каріотип 47,XXX (повні і мозаїчні форми), рідко тетрасомія — 48,XXXX і ще рідше пентасомія 49,XXXX по статевих хромосомах.

Клінічна картина трисомії X варіабельна — від практично здорових фертильних жінок до пацієнток з вираженим гіпергонадотропним гіпогонадизмом, безплідністю, олігофренією та ін. Тяжкість захворювання корелює з кількістю X-хромосом.

Жінки з каріотипом 47, XXX мають в основному нормальний фізичний і психічний розвиток. Найчастіше таких індивідів виявляють випадково при обстеженні. Це пояснюється тим, що в клітинах жінки в ембріональному періоді розвитку відбувається інактивація зайвих X-хромосом. Як правило, не відмічається відхилень в статевому розвитку, хоча у хворих високий ризик народження дітей з хромосомною патологією або спонтанних абортів.

У 1/3 жінок з цим синдромом відмічається порушення репродуктивної функції (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза та ін.), безплідність. У 2/3 хворих інтелект знижений, ступінь зниження інтелекту зазвичай легка. У 10–15 % випадків у хворих виникає шизофренія, маніакально-депресивний психоз, епілепсія та ін. психічні захворювання.

При тетрасомії X і пентасомії X більш виражена симптоматика, в 100 % олігофренія. Описані відхилення в розумовому розвитку, черепно-лицьові дизморфії, аномалії зубів, скелета і статевих органів. Проте жінки навіть з тетрасомією X можуть бути фертильними (мають дітей).

Діагностика: у зскрібку букального епітелію виявляються два або більше тілець Барра в ядрах клітин.. Остаточний діагноз встановлюють при каріотипуванні. У значної частини хворих знижений рівень естрогену і підвищений — гонадотропінів.

Лікування: симптоматичне. При гіпогонадизмі показана замісна терапія жіночими статевими гормонами, при олігофренії — ноотропами.

Медико-генетичне консультування. Повторний ризик для сибсів менше 1 %. У фертильних хворих діти з хромосомними хворобами народжуються в 10 % випадків. Необхідна пренатальна діагностика.

Синдром Клайнфельтера

Описав в 1942 р. Р. Клайнфельтер.

Мінімальні діагностичні ознаки: гіпогеніталізм, гіпогонадизм у чоловіків, безплідність, каріотип 47,XXY.

Найпоширеніша хромосомна патологія у чоловіків. Частота популяції 1:1000 хлопчиків (за даними Н. П. Бочкова, 2001 р. — 1:500–1:750).

Синдром обумовлений наявністю в каріотипі у чоловіка зайвих Х-хромосом. Частіше зустрічається трисомія по статевих хромосомах — каріотип 47,XXY (повні і мозаїчні форми), рідко тетрасомія — 48,XXXУ або 48,XXYY і ще рідше пентасомія 49,XXXXУ.

У клітинах хворих з каріотипом 47, XXY знаходять одну грудку статевого хроматину (тільки Барра), при каріотипі 48,XXXУ — дві грудки і при каріотипі 49,XXXXУ — три.

Тяжкість захворювання корелює з кількістю додаткових Х-хромосом.

При трисоміях може бути легкий перебіг. До періоду статевого дозрівання хлопчики можуть розвиватися нормально, інтелект нормальний або відмічається невелике відставання в психічному розвитку. Синдром частіше виявляється клінічно в період статевого дозрівання у вигляді недорозвинення сім'яників і вторинних чоловічих статевих ознак.

Хворі з синдромом Клайнфельтера високі на зріст з диспропорційно довгими кінцівками, євнухійною статуєю, оволосінням за жіночим типом (брак рослинності на обличчі, горизонтальний рівень росту волосся на лобку). У 30 % хворих спостерігається гінекомастія (розвиток молочних залоз). Існує ризик злоякісної пухлини молочних залоз. Зовнішні статеві органи розвинені за чоловічим типом, крипторхізм зустрічається рідко. Внутрішні статеві органи гіпоплазовані. Характерним є мікроорхідизм, азооспермія, олігоспермія. Хворі, як правило, безплідні. Інтелектуальний розвиток хворих або не змінений, або олігофренія.

Лікування: замісна терапія андрогенами з 10–12 років. Для стимуляції росту волосся на обличчі використовують креми і мазі з андрогенами. Гінекомастія іноді потребує хірургічної корекції.

Медико-генетичне консультування. Ризик для сибсів менше 1 %. Ризик народження хворих дітей у пацієнтів з синдромом Клайнфельтера у разі збереження фертильності 10 %. Необхідна пренатальна діагностика.

Синдром полісомії Y-хромосоми

Вперше описав в 1961 р. Сандберг і співавт. Частота в популяції 1:1000 новонароджених хлопчиків і 1:10 серед чоловіків із зростом більше 2 м.

Каріотип хворих 47,XYУ, рідше 48,XYУУ, 49,XYУУУ або мозаїцизм (45,ХО /49,XYУУУ та ін.).

Клінічні симптоми варіюють від практично нормальних чоловіків за фізичним і розумовим розвитком до пацієнтів з легкою розумовою відсталістю, схильністю до кримінальних і навіть агресивних вчинків.

Ріст у дорослих становить в середньому 186 см. Кожна Y-хромосома збільшує зріст приблизно на 15 см. Іноді виявляють акромегалоїдні риси — збільшення нижньої щелепи, кистей, стіп, грубі риси обличчя, виступаючі надбрівні дуги.

Статева функція у багатьох хворих нормальна, фертильність збережена (іноді гіперсексуальність). У тяжких випадках спостерігається крипторхізм, порушення сперматогенезу, безплідність.

У 30–40 % хворих легка розумова відсталість, зниження критики, агресивність, вибуховість, збочення потягів. Навіть при нормальному інтелекті часті істероподібні прояви в поєднанні з вибуховістю, конфліктністю, недостатньою критикою.

Мікроознаки: макроцефалія, високе перенісся, «готичне піднебіння», порушення росту зубів, макроотія, лійкоподібна грудина, вальгусна деформація ліктьових і колінних суглобів, перших пальців стіп, радіоульнарний синостоз.

Лікування: симптоматичне.

Медико-генетичне консультування. Ризик для сибсів менше 1 %. Ризик народження хворих дітей у хворих у разі збереження фертильності 10 %. Необхідна пренатальна діагностика.

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
5. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>
<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>
<http://rarediseases.org>

Медицина генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичне заняття № 6

Тема: Загальна характеристика і класифікація моногенних хвороб. Генеалогічний метод

Мета: Вміти зібрати анамнестичні дані та генеалогічну інформацію, скласти родовід, представити його у графічному вигляді і проаналізувати тип успадкування захворювання чи ознаки хвороби в родині.

Основні поняття: моногенні хвороби, генеалогічний метод, генеалогія, пробанд, сибси, типи успадкування, генетичний ризик

Обладнання: Мультимедійний проєктор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Клініко-генеалогічний метод – обов'язковий метод в обстеженні родини в медико-генетичній консультації. Метод дозволяє визначити тип успадкування хвороби, генотипи пробанда та його родичів, генетичний ризик, що має велике значення в розробці плану профілактики спадкової хвороби. Метод може мати значення в практичній діяльності сімейного лікаря при обстеженні родини, яка має генетичний тягар.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- класифікацію спадкових хвороб,
- генетичну, патогенетичну і клінічну класифікацію моногенних хвороб,
- принципи та етапи проведення клініко-генеалогічного обстеження.
- генеалогічну символіку, правила графічного зображення родоводу.
- критерії різних типів успадкування.

вміти:

- зібрати генеалогічний анамнез,
- побудувати родовід,
- визначити тип успадкування хвороби,
- визначити генотипи пробанда та його батьків, розрахувати генетичний ризик

-

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття

1. Що таке ген, генотип, геном?
2. Етіологія моногенних хвороб, частота в популяції.
3. Генетична, патогенетична і клінічна класифікації моногенних захворювань.
4. Каталог генів і генних хвороб В. Мак-Кьюсика.
5. Значення клініко-генеалогічного методу.
6. Етапи генеалогічного методу
7. Що означають терміни генеалогія, пробанд, сибси?
8. Особливості збору генеалогічного анамнезу.
9. Генеалогічна символіка. Правила графічного зображення родоводу.
10. Характерні особливості родоводу при аутосомно-домінантному, аутосомно-рецесивному і зчепленому зі статтю типам успадкування.

11. Особливості родоходу при мітохондріальному успадкуванні.

2.3. Тестові завдання та задачі для перевірки базових знань за темою практичного заняття:

Оберіть одну правильну відповідь

1. Сибси — це:

А. Батьки пробанда.

В. Діти пробанда.

С. Брати і сестри пробанда.

Д. 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:

А. Аутосомно-домінантного.

В. Аутосомно-рецесивного.

С. Рецесивного, зчепленого з Х-хромосою.

Д. Домінантного, зчепленого з Х-хромосою.

Е. Мітохондріального.

3. Для родоходу з аутосомно-домінантним типом успадкування характерно:

А. Ознака успадковується «за вертикаллю», у хворої дитини, як правило, хворий один з батьків.

В. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків 25 %.

С. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи сини.

Д. Хворіють переважно чоловіки, якщо мати гетерозиготна, то 50 % синів можуть бути хворими.

Е. Хворіють переважно чоловіки, від хворого батька хворобу успадковують 100 % синів.

4. Для родоходу з аутосомно-рецесивним типом успадкування характерно:

А. Ознака успадковується «за вертикаллю», у хворої дитини, як правило, хворий один із батьків.

В. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків 25 %.

С. От хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи сини.

Д. Хворіють переважно чоловіки, якщо мати гетерозиготна, то 50 % синів можуть бути хворими.

Е. Хворіють переважно чоловіки, від хворого батька хворобу успадковують 100 % синів.

5. При якому типі успадкування хворіють переважно чоловіки?

А. Аутосомно-домінантному.

В. Аутосомно-рецесивному.

С. Домінантному, зчепленому з Х-хромосою.

Д. Рецесивному, зчепленому з Х-хромосою.

Е. Мітохондріальному.

6. При якому типі успадкування хворіють частіше жінки?

А. Аутосомно-домінантному.

В. Аутосомно-рецесивному.

С. Рецесивному, зчепленому з Х-хромосою.

Д. Домінантному, зчепленому з Х-хромосою.

Е. Мітохондріальному.

7. Інформація про походження подружжя і їхніх батьків з одного або близько розташованих пунктів має значення для діагностики хвороб:

А. Аутосомно-домінантних.

В. Мітохондріальних.

С. Рецесивних, зчеплених з Х-хромосою.

Д. Домінантних, зчеплених з Х-хромосою.

Е. Аутосомно-рецесивних.

8. Якщо перша дитина у здорових батьків народилася з фенілкетонурією, найвірогідніший висновок генетика:

А. Батьки — гетерозиготні носії рецесивного патологічного гена (Аа обидва).

В. Це результат нової генеративної мутації у одного з батьків.

С. Це результат соматичної мутації у хворої дитини.

Д. Мати або батько гетерозиготи за домінантним патологічним геном, який має неповну пенетрантність.

Е. Це результат хромосомної мутації у одного з батьків.

Еталони відповідей: 1-С, 2-В, 3-А, 4-В, 5-Д, 6-Д, 7-Е, 8-АД

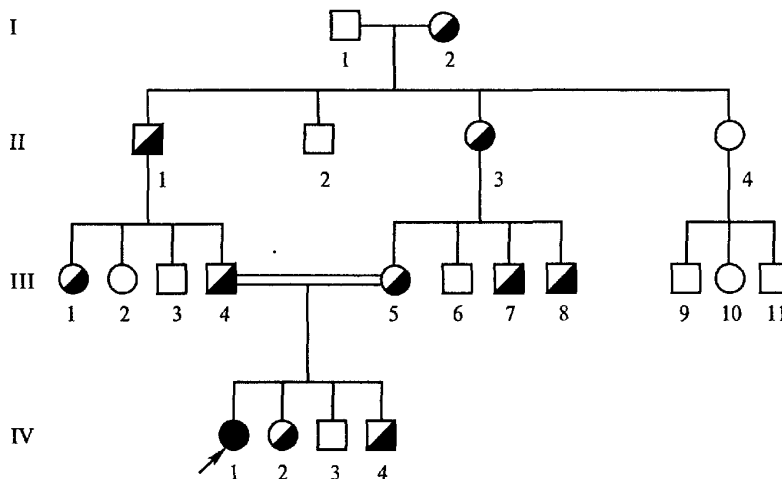
III. Формування професійних вмінь, навичок

3.2.Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

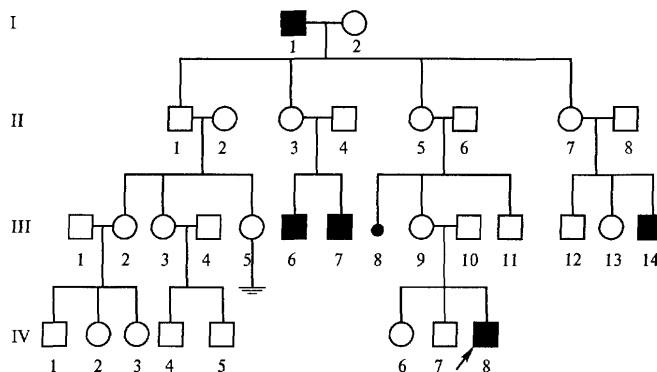
Робота 1. Скласти родовід хворого. Визначити можливий тип успадкування. Записати генотип пробанда та його родичів. Визначити генетичний ризик.

Робота 3. Проаналізувати родоводи.

1. На малюнку зображено родовід сім'ї. Визначте тип успадкування. Чим характеризується такий тип успадкування? Вкажіть приклади хвороб з таким типом успадкування. Запишіть генотипи пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої дитини у батьків пробанда.

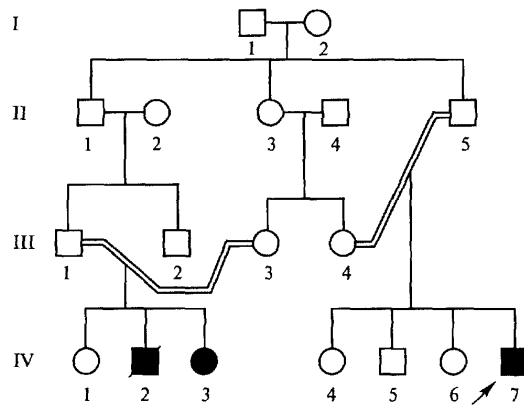


2. Проаналізуйте родовід родини. Встановіть тип успадкування. Чим він характеризується? Які хвороби успадковуються таким чином? Запишіть генотипи пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої дитини у батьків пробанда.

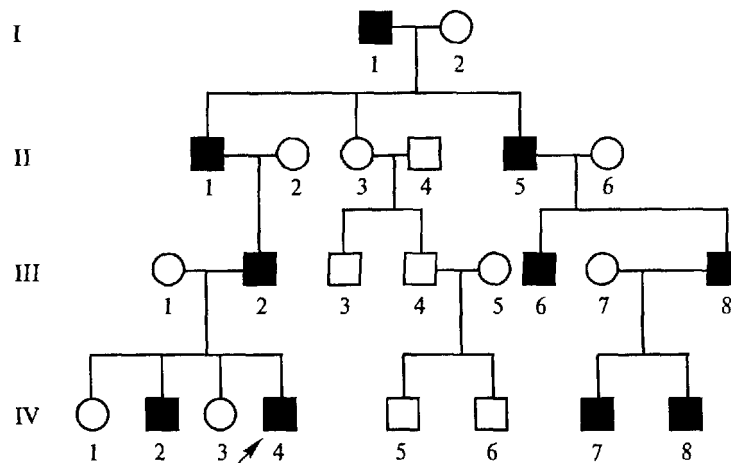


3. Проаналізуйте родовід родини. Встановіть тип успадкування. Чим він характеризується? Які хвороби успадковуються таким чином? Запишіть генотипи пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої дитини у

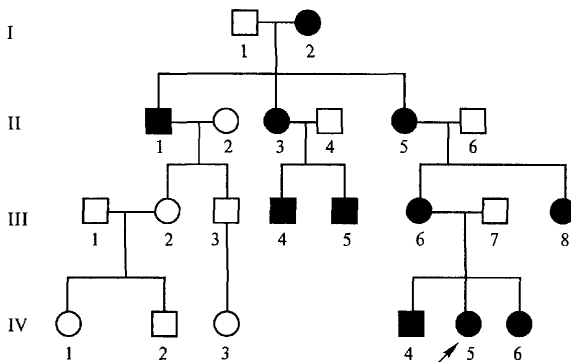
батьків пробанда.



4. Проаналізуйте родовід родини. Встановіть тип успадкування. Чим він характеризується? Приклади ознак із таким типом успадкування? Запишіть генотипи пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої житини у батьків пробанда.

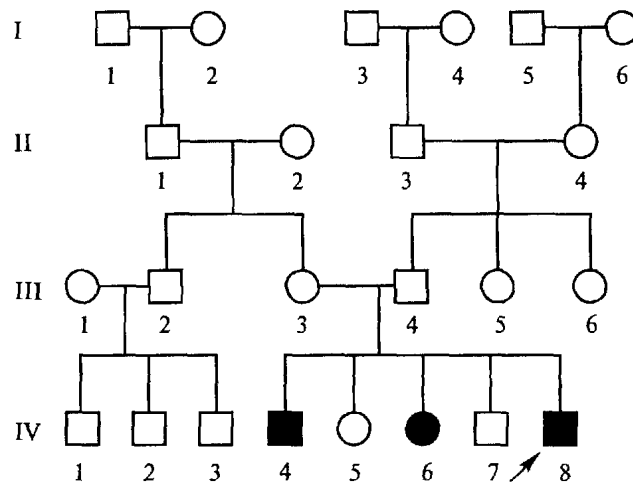


5. Проаналізуйте родовід родини. Встановіть тип успадкування. Чим він характеризується? Які хвороби успадковуються таким чином? Запишіть генотипи пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої житини у батьків пробанда.

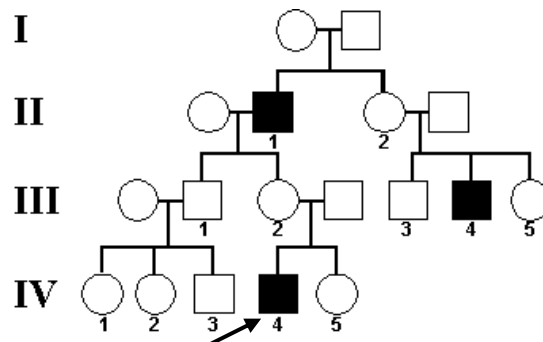


6. Проаналізуйте родовід родини. Встановіть тип успадкування. Чим він характеризується? Які хвороби успадковуються таким чином? Запишіть генотипи

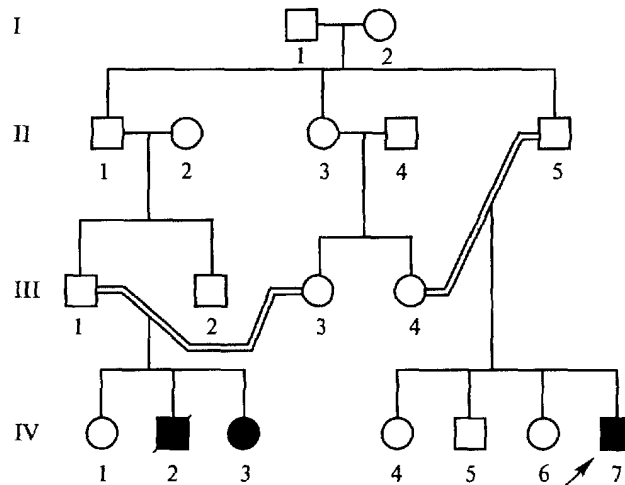
пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої житини у батьків пробанда.



7. Проаналізуйте родовід родини. Встановіть тип успадкування. Чим він характеризується? Які хвороби успадковуються таким чином? Запишіть генотипи пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої житини у батьків пробанда.



8. Проаналізуйте родовід родини. Встановіть тип успадкування. Чим він характеризується? Які хвороби успадковуються таким чином? Запишіть генотипи пробанда та його сибсів і батьків. Визначте ризик народження хворої житини у батьків пробанда.



Робота 3. Відповісти на тестові завдання

1. Студенти аналізують родовід родини з могенною хворобою. У якому випадку слід чекати аутосомно-домінантну патологію:

- А. Ознака успадковується “по вертикалі”, у хворої дитини, як правило, хворий один із батьків
- В. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків 25%
- С. Від хворого батька ознаку успадковують 100% дочок і ніколи сини
- Д. Хворіють переважно чоловіки, якщо мати гетерозигота, то 50% синів можуть бути хворими
- Е. Хворіють переважно чоловіки, від хворого батька хворобу успадковують 100% синів

2. До медико-генетичного центру звернулась родина, в якій є хворі на спадкову патологію. Лікар-генетик складає родовід. Які симптоми можуть свідчити про аутосомно-рецесивний тип успадкування.

- А. Ознака успадковується “по вертикалі”, у хворої дитини, як правило, хворий один із батьків
- В. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків 25%
- С. Від хворого батька ознаку успадковують 100% дочок і ніколи сини
- Д. Хворіють переважно чоловіки, якщо мати гетерозигота, то 50% синів можуть бути хворими
- Е. Хворіють переважно чоловіки, від хворого батька хворобу успадковують 100% синів

3. Батьки хворої дитини фенотипово здорові, але аналогічні захворювання зустрічаються у сибсів хворого (незалежно від статі). Це найбільш характерно для типу успадкування:

- А. Аутосомно-домінантного
- В. Аутосомно-рецесивного
- С. Рецесивного, зчепленого з X-хромосою
- Д. Домінантного, зчепленого з X-хромосою
- Е. Полігенного

4. У медико-генетичній консультації складають родовід дитини, у якій підозрюють аутосомно-рецесивну патологію. Для такого типу успадкування буде характерне усе, за виключенням:

- А. Захворювання з однаковою частотою зустрічається у чоловіків та жінок

- В. У двох гетерозиготних батьків ризик народження хворої дитини складає 25%
- С. Батьки хворого здорові
- Д. Батьки є кровними родичами
- Е. Захворювання простежується по вертикалі

5. Для Х-зчепленого рецесивного типу успадкування характерне все за виключенням:

- А. У здорових батьків діти здорові
- В. Хворіють переважно чоловіки
- С. Сини хворого батька будуть хворі
- Д. Сини жінки-носія будуть хворі з ймовірністю 50%
- Е. Дочки хворого батька будуть носіями

6. При дослідженні родоводу родини, де зустрічаються хворі на вітамін-Д-резистентну форму рахіту, виявлено, що хворіють переважно жінки. Від хворого батька ознаку успадковують усі дочки і ніколи сини. Для якого типу успадкування це найбільш характерно?

- А. Аутосомно-домінантного типу
- В. Аутосомно-рецесивного
- С. Рецесивного зчепленого з Х-хромосомою
- Д. Домінантного зчепленого з Х-хромосомою
- Е. Мітохондріального

7. При дослідженні родоводу родини, де зустрічаються 2 хворих сибса на природжену глухоту, виявлено, що батьки хворих дітей здорові, але має місце близькоспоріднений шлюб. Для якого типу успадкування це найбільш характерно?

- А. Аутосомно-рецесивного
- В. Аутосомно-домінантного типу
- С. Рецесивного зчепленого з Х-хромосомою
- Д. Домінантного зчепленого з Х-хромосомою
- Е. Мітохондріального

8. Інформація про походження подружжя та їх батьків з одного чи близько розміщених пунктів має значення для діагности захворювань:

- А. Аутосомно-домінантних
- В. Аутосомно-рецесивних
- С. Рецесивних зчеплених з Х-хромосомою
- Д. Домінантних зчеплених з Х-хромосомою
- Е. Мітохондріальних

9. Аналіз родоводу показав, що батьки здорові, а у дитини ахондроплазія (аутосомно-домінантна патологія). Це можна пояснити:

- А. Неповною пенетрантністю гена
- В. Наявністю гнів-супресорів
- С. Варіацією експресивності
- Д. Новою мутацією
- Е. Гетерозиготністю одного з батьків.

10. При дослідженні родоводів декількох родин, де зустрічаються хворі на синдром Лоу, виявлено, що хворіють особи лише чоловічої статі.. Для якого типу успадкування це найбільш характерно?

- А. Аутосомно-домінантного типу

- В. Аутосомно-рецесивного
- С. Рецесивного зчепленого з Х-хромосомою
- Д. Домінантного зчепленого з Х-хромосомою
- Е. Мітохондріального

11. Студенти досліджують родовід родини, де є хворі на синдром фрагільної Х-хромосоми (рецесивне зчеплене з Х-хромосомою успадкування). Для родоводу характерно:

- А. Ознака успадковується “по вертикалі”, у хворі дитини, як правило, хворий один із батьків
- В. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків 25%
- С. Від хворого батька ознаку успадковують 100% дочок і ніколи сини
- Д. Хворіють чоловіки, від хворого батька хворобу успадковують 100% синів.
- Е. Хворіють переважно чоловіки, якщо мати гетерозигота, то 50% синів можуть бути хворими

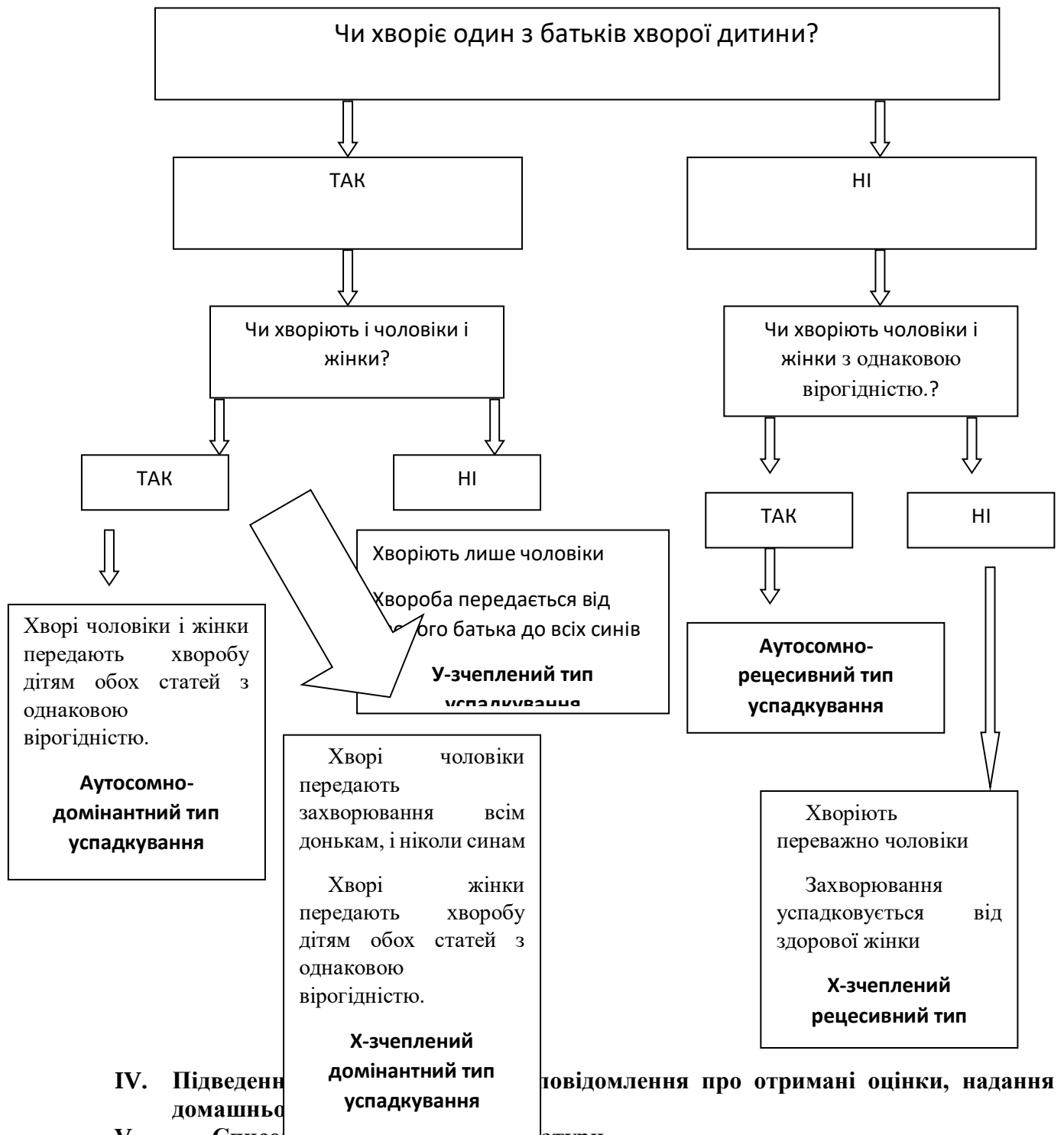
3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Алгоритм складання родоводу.

1. Родовід повинен включати не менше 3–4 поколінь.
2. Складання родоводу починають з пробанда. Пробанд позначається стрілкою і малюється посередині сторінки.
3. Сибсів зображають справа наліво у порядку народження.
4. Кожне попереднє покоління зображується вище від лінії пробанда, а наступне — нижче від неї. Порядок складання — від наступних поколінь до попередніх (спочатку покоління пробанда і його дітей, потім його батьків). Всі члени одного покоління зображаються на одній лінії.
5. Для зручності спочатку малюють родовідні зв'язки, що стосуються лінії матері. Мати і її родичі розташовуються в родоводі зліва. Батько і родичі батька зображуються справа. Пробанда і його сибсів розташовують посередині між сім'ями батька і матері.
6. Покоління нумерують зліва римськими цифрами зверху вниз. Членів одного покоління нумерують зліва направо арабськими цифрами. Таким чином, кожна людина в родоводі має свій шифр (I-5, II-7 і т. ін.).
7. Указують вік членів сім'ї біля символу.
8. Особисто обстеженого позначають (!).
9. Подружжя родичів пробанда може не зображатися у великому родоводі, якщо вони здорові і «не впливають» на передачу захворювання.
10. Необхідно вказати дату складання родоводу.

Водночас з родоводом складають письмовий додаток до нього, так звану легенду родоводу. У легенду включають всі відомості, які можуть виявитися корисними при аналізі родоводу (національність, місця народження і адреси, результати клініко-інструментального обстеження та ін.), і зроблені висновки.

При визначенні генетичного ризику звертають увагу на фенотип пробанда та його родичів. При визначенні типу успадкування використовуйте граф логічної структури заняття. Тип успадкування можна визначити за наступною схемою.



Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

11. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник,

- рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
12. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
 13. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
 14. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
 15. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
 16. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
 17. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
 18. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
 19. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
 20. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Медична генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичне заняття 7-8

Тема: Моногенні хвороби з аутосомно-домінантним і Х-зчепленим типами успадкування

Мета: Засвоїти уміння сформулювати можливий діагноз моно генної хвороби, що вивчаються, і визначити необхідність додаткового обстеження, включаючи специфічні генетичні методи. Вміти розрахувати генетичний ризик. Звернути увагу на деонтологічні аспекти медико-генетичного консультування при моногенних хворобах і профілактичних заходів, які використовують при моногенній патології.

Основні поняття: моногенні хвороби, генотип, домінантні і рецесивні гени, гомозиготи, гетерозиготи, аутосомно-домінантний тип успадкування, Х-зчеплений тип успадкування

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, набір фенотипів хворих, родоводи

План:

І. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Актуальність теми обумовлена поширеністю моногенних хвороб в популяції і тяжкістю перебігу. У той же час

для багатьох хвороб існують ефективні методи лікування, пренатальна діагностика дозволяє попередити народження хворої дитини.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності здобувачів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- класифікацію моногенних захворювань;
- загальну характеристику автосомно-домінантного типу успадкування;
- клініку, генетику, діагностику синдрому Марфана;
- клініку, генетику, діагностику ахондроплазії;
- загальну характеристику моногенних хвороб зчеплених з X-хромосою;
- клініку, генетику, діагностику м'язової дистрофії Дюшен-Бекера, синдрому фрагільної X-хромосом;
- загальні принципи лікування спадкових хвороб, реабілітації і соціальної адаптації хворих;
- принцип розрахунку генетичного ризику, пренатальну діагностику синдромів.

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- при аналізі фенотипу хворих визначити симптомокомплекс специфічні для синдромів що вивчаються, запропонувати методи лабораторної діагностики;
- проаналізувати родовід, визначити тип успадкування, розрахувати генетичний ризик.

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою семінару

1. Загальна характеристика моногенних хвороб із автосомно-домінантним типом успадкування, розрахунок генетичного ризику.
2. Приклади хвороб з автосомно-домінантним успадкуванням.
3. Синдром Марфана, ахондроплазія. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, пренатальна діагностика, визначення генетичного ризику.
4. Загальна характеристика зчепленого зі статтю успадкування. Класифікація.
5. Загальна характеристика рецесивних хвороб зчеплених з X-хромосомой, розрахунок генетичного ризику. Приклади синдромів.
6. Синдром фрагільної X-хромосоми. Особливості мутації. Феномен антиципації. Клініка, діагностика, пренатальна діагностика, визначення генетичного ризику.
7. М'язова дистрофія Дюшен-Бекера. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, пренатальна діагностика, визначення генетичного ризику.
8. Медико-генетичне консультування, пренатальна діагностика синдромів

2.3. Тестові завдання для перевірки базових знань за темою практичного заняття.

Завдання 1. можлива одна або кілька правильних відповідей

- | | |
|--|--|
| <p>1. Генетичний ризик бути хворим для сина жінки, яка є носієм гену м'язової дистрофії Дюшен становить:</p> <p>A. 0%</p> <p>B. 10%</p> <p>C. 25%</p> <p>D. 50%</p> <p>E. 100%</p> | <p>2. Дівчинка хвора на гемофілію може народитися лише у:</p> <p>A. Гетерозиготної матері і здорового батька</p> <p>B. Хворого батька</p> <p>C. Хворої матері</p> <p>D. Гетерозиготної матері і хворого батька</p> <p>E. Гетерозиготної матері</p> |
|--|--|

3. Низький зріст при ахондроплазії обумовлений:
 - A. Порушенням кальцієвого обміну
 - B. Аномалією рецепторів до фактору росту фібробластів
 - C. Недостатньою секрецією паратгормона
 - D. Дефіцитом гормону росту
4. Синдром Марфана успадковується:
 - A. Аутомно-домінантно з неповною пенетрантністю
 - B. Аутомно-домінантно, обмежено статтю
 - C. Аутомно-рецесивно
 - D. Аутомно-домінантно з повною пенетрантністю й різною експресивністю
 - E. Х-зчеплено-домінантно
5. Діагностичні критерії синдрому Марфана:"
 - A. Мікроцефалія, гіпопігментація шкіри, відставання в психомоторному розвитку
 - B. Розумова відсталість, макроорхидизм, вузьке, довге обличчя, масивне підборіддя, деформовані вуха
 - C. Високий зріст, гіперрухливість суглобів, підвигих кришталика, аномальний ріст зубів, кіфоз, сколіоз, арахнодактилія, аневризма аорти
 - D. Прогресуюча м'язова слабкість, псевдогіпертрофія м'язів
6. Зчеплено зі статтю успадковуються:
 - A. Синдром фрагільної Х-хромосоми
 - B. Синдром Клайнфельтера
 - C. Муковісцидоз
 - D. Ахондропазія
 - E. Синдром Марфана
7. Які методи діагностики синдрому Мартіна-Белла? (кілька вірних відповідей)
 - A. Молекулярно-генетичний аналіз
 - B. Визначення рівня фенілаланіну в периферичній крові
 - C. Синдромологічний аналіз
 - D. Цитогенетичний аналіз
 - E. Біохімічний аналіз
8. Характерні риси родоходів з аутомно-домінантним типом успадкування:
 - A. Співвідношення хворих чоловіків і жінок в популяції 1:1
 - B. Розподіл ознак в родоході переважно по вертикалі
 - C. Успадкування ознак по горизонталі
 - D. Споріднений шлюб
 - E. Батьки хворої дитини як правило здорові
9. Чи можна категорично стверджувати, що наявність тільки одного хворого в родині вказує на неспадковий характер захворювання?"
 - A. Ні
 - B. Так
 - C. Можливо
10. Чи слід враховувати наявність у хворого специфічних симптомів та їх сполучень для діагностики спадкових хвороб?
 - A. Можливо
 - B. Так
 - C. Ні
11. Яка генетична закономірність пояснює ураження богітьох органів при синдромі Марфана (підвигих кришталика, арахнодактилію та пролапс мітрального клапану серця)?
 - A. Модифікаційна мінливість
 - B. Первинна плейотропія
 - C. Взаємодія неалельних генів
 - D. Взаємодія алельних генів
 - E. Вторинна плейотропія
12. У хлопчика 15 років «пташине обличчя», високе готичне піднебіння, лійкоподібна грудина, гіперрухливість суглобів, підвищена екскреція оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею. Ваш діагноз:
 - A. Ахондроплазія.

- В. Мукополісахаридоз.
 С. Синдром Клайнфельтера.
 D. Синдром Марфана.
 Е. Синдром Едвардса.
13. У дівчинки 12 років карликовість внаслідок укорочення проксимальних відділів кінцівок, ізодактилія, лордоз в поперековому відділі, варусна деформація нижніх кінцівок. Цей симптомокомплекс характерний для:
 А. Ахондроплазії.
 В. Ектродактилії.
 С. Синдрому Дауна.
 D. Синдрому Шерешевського — Тернера.
 Е. Адрено-генітального синдрому.
14. У хлопчика 14 років високий зріст, астенична статура, гіперрухливість суглобів, лілейкоподібна грудина, спонтанний пневмоторакс, підвищена екскреція оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею. Каріотип 46, XY. Ваш діагноз:
 А. Галактоземія.
 В. Фенілкетонурия.
 С. Муковісцидоз.
 D. Синдром Марфана.
 Е. Синдром Клайнфельтера.
15. 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, макроотія, макроорхізм. Про який найвірогідніший діагноз необхідно подумати в першу чергу?
 А. Фенілкетонурия.
 В. Синдром Дауна.
 С. Синдром Клайнфельтера.
 D. Фрагільна Х-хромосома.
 Е. Синдром Марфана.
16. Діагноз м'язової дистрофії Дюшенна ставиться на підставі:
 А. Визначення концентрації іонів Na і Cl в поті.
 В. Характерної неврологічної симптоматики і визначення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові.
 С. Результатів гістологічного дослідження.
 D. Характерного фенотипу і визначення рівня глікозаміногліканів у сечі хворого.
 Е. Генеалогічного дослідження і визначення концентрації амінокислот в сечі й крові хворого.
17. Для діагностики синдрому фрагільної Х-хромосоми використовують методи:
 А. Портретна діагностика, каріотипування.
 В. Портретна діагностика, біохімічні методи, ДНК-діагностика.
 С. Генеалогічний метод, портретна діагностика.
 D. Каріотипування, ДНК-діагностика, портретна діагностика.
 Е. Портретна діагностика, біохімічний метод, каріотипування.

Вірні відповіді. 1-D, 2-D, 3-C, 4-D, 5-C, 6-A, 7-A,C,D, 8-A,B, 9-A, 10-B, 11-B, 12-D, 13-A, 14-D, 15-D, 16-B, 17-D

III. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. Проаналізувати і описати фенотопи хворих на фотографіях, сформулювати попередній діагноз, запропонувати методи лабораторної діагностики. Запропонувати методи пренатальної діагностики

Робота 2. Проаналізувати родоводи хворих. Визначити генотипи пробанда і його родичів. Розрахувати генетичний ризик.

Робота 3. Відповісти на тестові запитання.

1. У хлопчика 15 років «пташине обличчя», високе готичне піднебіння, лійкоподібна грудина, гіперрухливість суглобів, підвищена екскреція оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею. Ваш діагноз:

- A. Ахондроплазія.
- B. Мукополісахаридоз.
- C. Синдром Клайнфельтера.
- D. Синдром Марфана.
- E. Синдром Едвардса.

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

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

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

- A. Галактоземія.
- B. Фенілкетонурія.
- C. Муковісцидоз.
- D. Синдром Марфана.
- E. Синдром Клайнфельтера.

4. 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, макроотія, макроорхідизм. Про який найвірогідніший діагноз необхідно подумати в першу чергу?

- A. Фенілкетонурія.
- B. Синдром Дауна.
- C. Синдром Клайнфельтера.
- D. Фрагільна X-хромосома.

Е. Синдром Марфана.

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

- А. Визначення концентрації іонів Na і Cl в поті.
- В. Характерної неврологічної симптоматики і визначення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові.
- С. Результатів гістологічного дослідження.
- Д. Характерного фенотипу і визначення рівня глікозаміногліканів у сечі хворого.
- Е. Генеалогічного дослідження і визначення концентрації амінокислот в сечі й крові хворого.

6. Для діагностики синдрому фрагільної Х-хромосоми використовують методи:

- А. Портретна діагностика, каріотипування.
- В. Портретна діагностика, біохімічні методи, ДНК-діагностика.
- С. Генеалогічний метод, портретна діагностика.
- Д. Каріотипування, ДНК-діагностика, портретна діагностика.
- Е. Портретна діагностика, біохімічний метод, каріотипування.

Робота 4. Нижче в таблиці справа перераховані клінічні ситуації. Вкажіть, які з перерахованих зліва генетичних термінів найкраще визначають їх.

Клінічні ситуації	Генетичні терміни
1. Ретинобластома (онтогенетичний синдром злоякісна пухлина сітківки ока) –аутосомно-домінантна хвороба. У чоловіка немає ретинобластоми. Проте його батько і дві дочки хворі 2. При бульозному епідермолізі (бульозні зміни шкіри і слизових) описані аутосомно-домінантні і аутосомно-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 раку»), 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)	А) Локусна гетерогенність В) Варіююча експресивність С) Неповна пенетрантність Д) Алельна гетерогенність Е) Алельні серії

Вірні відповіді: Завдання 1. 1-D, 2-A, 3-D, 4—D, 5—B, 6-D.

Завдання 2. 1-C, 2-A, 3-Д, 4-B, 5-E

3.3.Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

При виконанні завдань використовуйте наступну інформацію.

Аутосомно-домінантні захворювання

Аутосомно-домінантні ознаки — ознаки, які фенотипічно виявляються в гетерозиготному стані, тобто людина, яка має нормальний алель і патологічний мутантний алель гена, буде хвора. Ген захворювання в цьому випадку позначається **A**, нормальний алель гена **a**. Генотип хворого частіше **Aa**, рідше **AA**; генотип здорового **aa**.

Для аутосомно-домінантних захворювань характерно таке:

1. У родоводі у хворої дитини, як правило, хворий один з батьків; особи обох статей хворіють з рівним ступенем вірогідності; від хворого батька хворобу успадковують і хлопчики, і дівчатка. Детальна характеристика родоvodu приведена у розділі 4.2.1.

2. Народження хворої дитини у здорових батьків пов'язане із щойно виниклою мутацією. Особливо характерна така ситуація для тяжких захворювань із зниженням репродуктивної здатності (практично всі випадки в популяції є результатом нових мутацій). Вірогідність виникнення такої ж мутації у край низька і в сім'ї зазвичай буває тільки одна хвора дитина. Генні мутації частіше відбуваються при сперматогенезі, ніж при овогенезі, і вірогідність їх підвищується з віком батька.

3. Летальна дія гена в гомозиготному стані. Наприклад, у гомозигот (**AA**) за геном ахондроплазії тяжкі деформації скелета приводять до загибелі плода в ембріональному періоді, і всі хворі з ахондроплазією тільки гетерозиготні (**Aa**). Летальність гомозигот описана при брахідактилії, синдромі Марфана та ін.

2. Неповна пенетрантність гена. Пенетрантність — частота фенотипічного прояву гена в популяції особин, які є його носіями. Виражається у відсотках особин, у яких фактично цей ген виявляється. Наприклад, пенетрантність полідактилії, успадкованої аутосомно-домінантно, становить 65 %. Це значить, що з 100 чоловік, які мають домінуючий ген захворювання, 65 будуть хворі, а 35 — здорові. Неповна пенетрантність гена пояснюється впливом генів-модифікаторів, хоча її молекулярні механізми у кожному окремому випадку не завжди вивчені.

3. Варіююча експресивність захворювання. Експресивність — індивідуальна варіабельність проявів ознаки у різних хворих. При дуже низькій експресивності гена стерті клінічні форми хвороби можуть не діагностуватися, або наявні ознаки не пов'язують із захворюванням, що передається в сім'ї (рис. 6.5). Так, клінічними ознаками синдрому Марфана, який в цьому випадку не завжди розпізнається, можуть бути астенична статура, сколіоз, міопія, а єдиним мінімальним клінічним проявом міотонічної дистрофії може бути катаракта або порушення серцевої провідності. Полікістоз нирок (дорослий тип з аутосомно-домінантним типом спадкування) може у одних хворих виявлятися ранньою нирковою недостатністю, а у інших в тому ж віці — тільки гіпертензією при збереженні нормальної функції нирок.

Тяжкість клінічних проявів аутосомно-домінантних синдромів у разі варіюючої експресивності у нащадків, як правило, не залежить від тяжкості захворювання у батьків і може бути як тяжчою, так і легшою.

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

5. Ризик народження хворої дитини в сім'ї визначається генотипом батьків. При повній пенетрантності гена вірогідність успадковувати захворювання від хворого батька (Аа) дорівнює 50 %, якщо хворі обидва батьки (Аа) – 75%. Якщо батьки хворої дитини здорові (генотип аа) і народження хворої дитини пов'язане із знову виниклою мутацією, повторний ризик народження хворого низький і відповідає популяційній частоті даного захворювання.

Народження кількох хворих дітей у здорової людини може пояснюватися:

— неповною пенетрантністю гена. В цьому випадку клінічно здорова людина є носієм патологічного доміантного гена і має 50 % вірогідності передати цей ген потомству;

— низькою експресивністю гена, завдяки якій хвороба може не розпізнаватися без цілеспрямованого детального обстеження;

— гонадним мозаїцизмом. В цьому випадку в статевих залозах є цілий клон клітин з геном мутанта і мутацію несе не одна, а багато гамет;

— премутантним станом гена, який реалізується в повну мутацію при проходженні через гаметогенез, як, наприклад, у разі хвороб генних експансій.

Основні дані про деякі поширені аутосомно-домінантні захворювання підсумовані в таблиці.

Таблиця

**Моногенні хвороби і синдроми з аутосомно-домінантним типом спадкування
(частоти за С. І. Козловою і соавт., 1996 і Н. П. Бочковим, 2001)**

Назва синдромів або хвороб (№ у OMIM)	Частота популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
Апера синдром (101200)	1:160000	10q26	Акроцефалія, мікроцефалія, синдактилія другого–п'ятого пальців, тяжка розумова відсталість
Ахондроплазія (100800)	1:100000	4p16.3	Карликовість, обумовлена укороченням проксимальних відділів кінцівок, специфічне обличчя
Марфана синдром (154700)	1:10000 1:15000	15q21.1	Астенічна статура, подовження дистальних відділів кінцівок, арахнодактилія, деформація грудної клітки, хребта, дилатація аорти, аневризма аорти, пролапс мітрального клапана, міопія.

Міотонічна дистрофія (160900)	1:7500 1:10000	19q13.2-q13.3 (хвороба генних експансій)	Міотонія, м'язова слабкість, м'язова атрофія і парези скелетної мускулатури, переважно дистальних відділів кінцівок і обличчя, катаракта, кардіоміопатія, ендокринні порушення, розумова відсталість
Нейрофіброматоз I типу (хвороба Реклінгхаузена) (162200)	1:3500 1:4000- У 50–70% нова мутація	17q 11. 2	Доброякісні множинні пухлини периферичних нервів, зорових нервів. Ластовиння, пігментні плями кольору «кави з молоком» на шкірі: у дітей не менше 5 (діаметр 5 мм), у дорослих не менше 6 (діаметр 15 мм).
Полікістоз нирок, дорослий тип (173900, 173910)		16p13.3- p13.12 (тип I) 4q21-q23 (тип II)	Двостороннє збільшення нирок, протеїнурія, гематурія, прогресуюча ниркова недостатність
Синдактилія Тип I (185900) Тип II (186100)	1:2500–1:3000	2q34-q36 (тип I) 6q21-q23.2 (тип III)	Зрошення пальців часткове або повне
Полідактилія — постаксіальна тип A3 (607324) тип A1 і B (174200) — преаксіальна тип II(174500) тип IV(174700)	1:630–1:3300	19p13.2-p13.1 (тип A3) 7p13 (тип A1 і B) 7q36 (тип II) 7p13 (тип IV)	Додаткові пальці з боку мізинця (постаксіальна) або з боку великого пальця (преаксіальна)

Ектродактилія	1:90000	Генетично гетерогенне захворювання	Кисть і стопа у формі клішні раку
Елерса — Данло синдром — описані аутосомно- домінантні, аутосомно- рецесивні і зчеплені з Х- хромосоною форми	1:5000 (всі форми)	Генетично гетерогенне захворюван- ня, картовано 14 генів 17q21.31-q22 9q34.2-q34.3 і ін.	Порушення синтезу колагену. Гіперрухливість і звичні вивихи суглобів, деформації грудної клітки і хребта. Множинні рубці на шкірі, гіперрозтяжність, крихкість і кровоточивість шкіри; варикозне розширення вен, пролапс мітрального клапана. Ураження очей, зубів

Ахондроплазія (OMIM 100800). Аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується 100%-ю пенетрантністю і летальністю для гомозигот. 80–95 % випадків обумовлені новими мутаціями, які частіше відбуваються при сперматогенезі. Частота популяції 1:100.000, співвідношення статей М1 : Ж1.

Хвороба є результатом мутацій гена рецептора фактора росту фібробластів — FGFR3 (fibroblast growth factor receptors), який локалізований на 4p16.3. Інші мутації того ж гена призводять до розвитку гіпохондроплазії і танатоформної карликовості (алельна серія)

Характерні клінічні ознаки ахондроплазії. Хвороба може бути діагностована при народженні. У новонароджених макроцефалія, зріст 46–48 см, укорочення кінцівок за рахунок проксимальних відділів, надмірні шкірні складки на плечі і стегні, кисті широкі і короткі, пальці розташовані у вигляді тризубця, часто ізодактилія. Після того, як дитина починає ходити, формується виражений поперековий лордоз і варусна деформація нижніх кінцівок. Діти відстають в моторному розвитку, інтелект нормальний. У дорослих зріст 120–130 см, специфічна «вискоблене ложечкою» обличчя: макроцефалія, виступаючі лобові горби, сидлоподібний ніс, прогнатизм у дорослих. При звуженні хребетного каналу можливе здавлення спинного мозку і відповідна неврологічна симптоматика. Тривалість життя не знижена.

Характерні зміни на рентгенограмі: зменшення потиличного отвору, стеноз спинномозкового каналу; укорочення і стовщення трубчастих кісток; розгорнуті крила клубової кістки, покрівля вертлюжних западин сплюснена.

Діагностика портретна, рентгенологічна.

Лікування симптоматичне, останніми роками запропонована ортопедична корекція.

Генетичний ризик для потомства 50 %, якщо хворий один з батьків.

Пренатальна діагностика: визначення довжини трубчастих кісток в 24–26 тиж вагітності (укорочення стегнової і плечової кісток); при необхідності молекулярно-генетична діагностика.

Синдром Марфана (OMIM 154700) — спадкове захворювання сполучної тканини. Синдром характеризується практично 100%-ю пенетрантністю, різним ступенем експресивності, летальністю для гомозигот.

У європейській популяції частота складає 1:10000–1:15000, співвідношення статей М1:Ж1. Частіше хвороба успадковується від хворого батька, в 25–30 % випадків захворювання є результатом нової мутації.

В більшості випадків захворювання обумовлене мутацією в гені білка фібриліну (FBN 1), який локалізований в довгому плечі 15 хромосоми (15q21.1). Фібрилін — глікопротеїд, що входить до складу сполучної тканини. Він знаходиться в міжклітинному матриксі, хрящах, стінках судин, кришталику ока та ін. Порушення синтезу фібриліну призводить до гіперрозтяжності сполучної тканини і багато в чому пояснює характерні ознаки хвороби. Знайдено порушення обміну кислих мукополісахаридів (глікозаміногліканів), що призводить до їх накопичення в організмі і надмірного виділення з сечею. Порушується обмін оксипроліну — істотного компонента колагену, який також у великій кількості виділяється з сечею.

Клініка. Основними клінічними критеріями синдрому Марфана є:

1. Скелетні аномалії. Характерні ознаки: високий зріст, астенічна статура, доліхостеномелія (непропорційно довгі руки і ноги), арахнодактилія, воронкоподібна або кільцеподібна деформація грудної клітки, кіфосколиоз, плоскостопість, доліхоцефалія, вузький лицьовий скелет («пташине» обличчя), «готичне» піднебіння. Спостерігається гіперрухливість суглобів. М'язи часто відстають в рості від скелета, розвинені слабо.

Приклади тестів, що дозволяють визначити характерні ознаки ураження опорно-рухового апарату, представлені в таблиці.

Таблиця

Діагностичні тести при синдромі Марфана

Клінічна ознака	Тест
Доліхостеномелія	Співвідношення довжини кисті до зросту, помножене на 100 %, > 11 % Співвідношення довжини стопи до зросту, помножене на 100 %, > 15% Різниця між величинами розмаху рук і зростом > 7 см
Арахнодактилія	Великий палець легко укладається упоперек долоні і в цьому положенні виступає за її ульнарний край Довжина середнього пальця кисті перевищує 10 см Пацієнт легко охоплює зап'ясток мізинцем і великим пальцем
Гіперрухливість суглобів	Великий палець торкається передпліччя при згинанні зап'ястка Пасивне розгинання мізинця на 90° Перерозгинання обох ліктьових і колінних суглобів більш ніж на 10° Дорсальне згинання стопи більше 45°

2. Ураження серцево-судинної системи. Характерні пролапс мітрального клапана, розширення висхідної аорти, розшарована аневризма аорти. Розрив аневризми є найчастішою причиною ранньої смерті хворих.

3. Патологія зору. Частіше спостерігається міопія унаслідок збільшення довжини очного яблука, але можлива гіперметропія. Слабкість зв'язкового апарату кришталика призводить до його підвивиху або повного вивиху (дислокація кришталика). Дислокація кришталика може супроводжуватися тремтінням райдужної оболонки (іридодонез). Розвиваються вторинна глаукома, відшарування сітківки, катаракта. Характерні голубі склери.

4. Інші клінічні прояви включають емфізему і спонтанний пневмоторакс за рахунок розриву легеневих «булл» (частіше у дорослих), гастроптоз, дискінезію шлунково-кишкового тракту, нефроптоз, стегнові, пахові і діафрагмальні грижі, гіпоплазію м'язів і підшкірної клітковини, м'язову гіпотонію, стрії на шкірі, розширення твердої оболонки спинного мозку в попереково-крижовому відділі та ін.

5. Психоневрологічні порушення можуть включати підвищену нервову збудливість, астеноневротичний синдром, емоційно-вольові порушення.

Середня тривалість життя хворого визначається ступенем ураження серцево-судинної системи. Вона значно збільшилася за останні роки і становить близько 45 років. За нормальних умов праці і відпочинку хворі можуть жити до глибокої старості.

Діагностика ґрунтується на вивченні сімейного анамнезу, характерному фенотипі хворого, даних кардіологічного і офтальмологічного обстеження. Біохімічна діагностика: підвищення добової екскреції оксипроліну і глікозаміногліканів з сечею. Можлива молекулярно-генетична діагностика.

Лікування включає:

— немедикаментозну терапію (підбір адекватного режиму, обмеження фізичних навантажень, лікувальна фізкультура, масаж, фізіотерапія);

— дієтотерапію — рекомендована їжа, багата білком, колагеном, індивідуально підібраними біодобавками з незамінними амінокислотами, мікроелементами, ненасиченими жирними кислотами і вітамінами (особливо вітамінами С і Е);

— медикаментозну терапію, що включає призначення ангіопротекторів, венотоніків, енергетичних засобів, вітамінів, імуномодуляторів.

Пацієнти потребують диспансерного спостереження багатьох фахівців, перш за все, кардіолога, окуліста і ортопеда.

Генетичний ризик для потомства хворого гетерозиготного батька становить 50 %, через варіюючу експресивність хворі діти можуть мати як тяжку, так і легшу форму синдрому.

Пренатальна діагностика: УЗД - діагностувати синдром Марфана можна за збільшенням довгих трубчастих кісток плода, інвазивна пренатальна діагностика з молекулярно-генетичним обстеженням.

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
5. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Медична генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичне заняття 9.

Тема: Моногенні хвороби з аутосомно-рецесивним типом успадкування.

Спадкові хвороби обміну

Мета: Засвоїти уміння самостійно використовувати знання про етіологію, патогенез і клініку спадкових аутосомно-рецесивних захворювань для обґрунтування попереднього діагнозу фенілкетонурії, гіпотиреозу, адреногенітального синдрому і муковісцидозу та призначення генетичних методів лабораторної діагностики. Вміти розрахувати генетичний ризик і запропонувати методи пренатальної діагностики. Звернути увагу на деонтологічні аспекти, які виникають при медико-генетичному консультуванні родини у зв'язку із рецесивною моногенною патологією

Основні поняття: аутосомно-рецесивний тип успадкування, близькоспоріднений шлюб, горизонтальний тип успадкування, фенілкетонурія, гіпотиреоз,

адреногенітальний синдром, муковісцидоз, спадкові хвороби обміну, біохімічна діагностики, селективний скринінг, масовий скринінг новонароджених

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, набір фенотипів хворих, родоводи

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Актуальність теми обумовлена наявністю методів лікування багатьох спадкових хвороб обміну. Рання діагностика і лікування забезпечують формування нормального фенотипу або підкрашують якість життя хворих. Тому знання діагностичних критеріїв ферментопатій, що скринюються у новонароджених, має важливе значення для педіатрів, генетиків, сімейного лікаря.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності здобувачів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- особливості аутосомно-рецесивного типу успадкування;
- загальні симптоми спадкових хвороб обміну, принципи діагностики;
- клініку, генетику, діагностику, лікування фенілкетонурії, гіпотиреозу, адреногенітального синдрому, муковісцидозу;
- показання до біохімічної діагностики, етапи методу;
- вимоги до програм масового скринінгу новонароджених;
- показання до молекулярно-генетичної діагностики.

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- при аналізі фенотипу хворих визначити симптомокомплекси специфічні для синдромів що вивчаються, запропонувати методи лабораторної діагностики;
- розрахувати генетичний ризик в родині, яка має дитину з аутосомно-рецесивним захворюванням.

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою семінару

1. Загальна характеристика моногенних захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкуванням.
2. Сучасна класифікація спадкових хвороб обміну (СХО). Загальні симптоми СХО.
3. Спадкові хвороби обміну амінокислот. Фенілкетонурія. Частота у популяції, клінічні форми й варіанти, типи мутацій, патогенез, типова клінічна картина, лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.
4. Гіпотиреоз. Частота у популяції, етіологія, патогенез, клінічна картина, лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.
5. Адреногенітальний синдром. Частота у популяції, клінічні форми й варіанти, типи мутацій, патогенез, типова клінічна картина, лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.
6. Муковісцидоз. Частота у популяції, клінічні форми й варіанти, типи мутацій, патогенез, типова клінічна картина, лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.
7. Принципи діагностики спадкових хвороб обміну. Біохімічний метод, етапи методу. Показання до біохімічної діагностики.
8. Масовий скринінг новонароджених, вимоги до програм масового скринінгу новонароджених.
9. Принципи лікування спадкових хвороб обміну: Симптоматична і патогенетична терапія.

10. Етіотропне лікування. Генно-інженерні підходи до лікування спадкових хвороб.
11. Пренатальна діагностика спадкових хвороб обміну. Медико-генетичне консультування.

2.3. Тестові завдання та задачі для перевірки базових знань за темою заняття:

Завдання 1: Оберіть одну найбільш правильну відповідь

1. До медико-генетичного центру звернулися двоє здорових молодих батьків, перша дитина яких народилася з фенілкетонурією. Найімовірніший висновок лікаря-генетика про ризик народження другої хворої дитини:
 - A. Практично 0 %, оскільки це є результатом нової мутації.
 - B. 25 %.
 - C. 50 %.
 - D. 50 % всіх синів.
 - E. Близько 100 %.
2. Назвіть тип успадкування фенілкетонурії:
 - A. Аутосомно-рецесивний.
 - B. Аутосомно-домінантний.
 - C. Зчеплений з X-хромосомою рецесивний.
 - D. Зчеплений з X-хромосомою домінантний.
 - E. Мультифакторіальний.
3. Для природжених порушень обміну речовин (ферментопатій) характерні всі клінічні ознаки, окрім:
 - A. Незвичний запах сечі і поту.
 - B. Сонливість, загальмованість, блювання у дитини раннього віку.
 - C. Затримка розумового розвитку.
 - D. Множинні вади розвитку
 - E. Судоми.
4. Фенілкетонурія (ФКУ) — одне з природжених порушень обміну амінокислот. Яке твердження справедливе для цього захворювання?

A. ФКУ – 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.

5. 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.

6. Сеча хворих на фенілкетонурію має запах:

A. Відвару коренеплодів.

B. Кленового сиропу.

C. Мишачий.

D. Ацетону.

E. Кислої капусти.

7. Показанням до проведення біохімічного генетичного дослідження є все, за винятком:

A. Судоми, підвищена збудливість, відставання в психомоторному розвитку.

В. Хронічна пневмонія, порушення всмоктування в кишечнику, гіпотрофія.

С. Катаракта, гепатоспленомегалія, відставання в розвитку.

Д. Мікроцефалія, гіпертонія, гіпопігментація, затримка моторного і мовного розвитку.

Е. Природжені вади розвитку.

8. Імовірність народження хворої дитини в сім'ї, в якій мати хвора на фенілкетонурію, а батько є гетерозиготним носієм гена фенілкетонурії, становить приблизно:

А 0%;
В 25%;
С 50%;
Д 75%.

9. Імовірність народження хворої дитини в сім'ї де обидва батьки є гомозиготами за геном фенілкетонурії становить:

А 25%;
В 50%.
С 0%;
Д 100%;

10. Імовірність народження хворої дитини в сім'ї, в якій мати хвора на фенілкетонурію, а батько гомозигота за домінантним алелем, становить:

А 50%;
В 0%;
С 25%;
Д 100%.

11. 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?

А. Група крові АВ0 та резус-фактор матері та дитини

В. Акушерський анамнез матері

С. Вміст еритроцитів і гемоглобіна в пуповинній крові

Д. Рівень білірубіна в пуповинній крові

Е. Погодинний приріст білірубіна

12. 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, макрогlossія, губи товсті. Низький тембр голосу. Шкіра суха, жовтушна, лущиться, холодна на дотик. ЧСС – 120 в хв. Яке захворювання можна запідозрити?

А. Хвороба Гіршпрунга

В. Хвороба Дауна

С. Ахондроплазія

Д. Природжений гіпотиреоз

Е. Гемолітична хвороба новонароджених

13. Тест із FeCl3 використовують для діагностики:

А. Муковісцидозу

В. Адреногенітального синдрому

С. Галактоземії

Д. Фенілкетонурії

Е. Гіпотиреозу

14. Масовий біохімічний скринінг передбачає:

А. Дослідження дітей із установ для тих, які погано бачать

В. Дослідження крові та сечі новонароджених на вміст глікозаміногліканів (мукополісахаридів)

С. Обстеження новонароджених із метою виявлення спадкової патології на доклінічній стадії

Д. Обстеження дітей із судомним синдромом і відставанням у психомоторному розвитку

Е. Обстеження дітей із відставанням у психомоторному

розвитку, гепатоспленомегалією, непереносністю харчових продуктів

15. Масовий біохімічний скринінг доцільно проводити при всіх захворюваннях, крім:

А. Фенілкетонурії

В. Галактоземії

С. Мукополісахаридозу

Д. Природженого гіпотиреозу

Е. Адрено-генітального синдрому

Еталони відповідей: 1-В, 2-А, 3-

Д, 4-С, 5-Д, 6-С, 7-Е, 8-С, 9-Д, 10-В, 11-А, 12-Д, 13-Д, 14-С, 15-С

Завдання 2. Зіставте симптомокомплекси з моногенними хворобами.

Моногенні хвороби	Симптомокомплекси
А. Синдром фрагільної Х-хромосоми В. Фенілкетонурія С. Нейрофіброматоз Д. Синдром Марфана Е. Адреногенітальний синдром Г. Муковісцидоз Г. Ахондроплазія Н. Мукополісахаридоз	1. Підвивих кришталіка, гіперрухомість суглобів, деформація грудини, високий зріст, арахнодактилія 2. Розумова відсталість, макроорхидизм, довге обличчя, високе чоло, масивне підборіддя, відстовбурчені вуха 3. Гермафродитна будова зовнішніх статевих органів у новонародженого, 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, мишачий запах сечі і шкіри 6. Рецидивуючі хронічні пневмонії, порушення функції підшлункової залози, мальабсорбція, рясний смердючий кал 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 нижніх кінцівок, ізодактилія, кисть у формі тризуба

Еталони відповідей: А-2, В-5, С-4, Д-1, Е-3, Г-6, Г-8, Н-7

III. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. Проаналізувати і описати фенотопи хворих на фотографіях, сформулювати попередній діагноз, запропонувати методи лабораторної діагностики. Запропонувати методи пренатальної діагностики

Робота 2. Проаналізувати родоводи хворих. Визначити генотипи пробанда і його родичів. Розрахувати генетичний ризик.

Робота 3. Скласти план обстеження хворого з найбільш поширеними спадковими хворобами обміну.

Робота 4. Відповісти на тестові запитання.

1. 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?

А. Група крові АВ0 та резус-фактор матері та дитини

- В. Акушерський анамнез матері
- С. Вміст еритроцитів і гемоглобіна в пуповинній крові
- Д. Рівень білірубіна в пуповинній крові
- Е. Погодинний приріст білірубіна

2. 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, плескاته, макроглоссія, губи товсті. Низький тембр голосу. Шкіра суха, жовтушна, лущиться, холодна на дотик. ЧСС – 120 в хв. Яке захворювання можна запідозрити?

- А. Хвороба Гіршпрунга
- В. Хвороба Дауна
- С. Ахондроплазія
- Д. Природжений гіпотиреоз
- Е. Гемолітична хвороба новонароджених

3. 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:

- А. Адреногенітальний синдром
- В. Пілоростеноз
- С. Вторинний гіпотиреоз
- Д. Гіперальдостеронізм
- Е. Пангіпопітуарізм

4. Тест із FeCl₃ використовують для діагностики:

- А. Муковісцидозу
- В. Адреногенітального синдрому
- С. Галактоземії
- Д. Фенілкетонурії
- Е. Гіпотиреозу

5. Прогресуюча вірілізація, прискорений соматичний розвиток, підвищений рівень гормонів кори наднирників характерні для:

- А. Муковісцидозу
- В. Адреногенітального синдрому
- С. Синдрому Клайнфельтера
- Д. Синдрому Марфана
- Е. Акроцефалосиндактилії

6. Грубі риси обличчя, кіфосколіоз, деформація грудни, тугорухливість суглобів, катаракта, підвищення екскреції глікозаміногліканів із сечею є характерними для:

- А. Мукополісахаридозу
- В. Ахондроплазії
- С. Синдрому фрагільної Х-хромосоми
- Д. Фенілкетонурії
- Е. Нейрофіброматозу

7. Для діагностики мукополісахаридозу використовують методи:

- А. Портретна діагностика, каріотипування
- В. Портретна діагностика, біохімічні методи, ДНК-діагностика
- С. Генеалогічний метод, портретна діагностика
- Д. Каріотипування, ДНК-діагностика, портретна діагностика
- Е. Портретна діагностика, біохімічний метод, каріотипування

8. Масовий біохімічний скринінг передбачає:

- А. Дослідження дітей із установ для тих, які погано бачать
- В. Дослідження крові та сечі новонароджених на вміст глікозаміногліканів (мукополісахаридів)
- С. Обстеження новонароджених із метою виявлення спадкової патології на доклінічній стадії
- Д. Обстеження дітей із судомним синдромом і відставанням у психомоторному розвитку
- Е. Обстеження дітей із відставанням у психомоторному розвитку, гепатоспленомегалією, непереносністю харчових продуктів

9. Масовий біохімічний скринінг доцільно проводити при всіх захворюваннях, окрім:

- А. Фенілкетонурії
- В. Галактоземії
- С. Мукополісахаридозу
- Д. Природженого гіпотиреозу
- Е. Адрено-генітального синдрому

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

При виконанні роботи використовувати таблицю прикладів спадкових хвороб обміну речовин..

Приклади спадкових порушень обміну речовин (частоти за С. І. Козловою і соавт., 1996 і Н. П. Бочковим, 2001)

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, «лялькове обличчя»
Порушення обміну ліпідів			
Сімейна гіперхолестеринемія — порушення синтезу рецептора до ЛПНГ. АД тип спадкування. (143890)	Aa 1:2 00 1:5 00 AA 1: 106	1 9p13.2	Ранній атеросклероз, інфаркти, інсульти, ксантоми на шкірі, в сухожиллях. У гомозигот (AA) тяжча форма, ніж у гетерозигот (Aa)
GM ₂ -гангліозидоз (хвороба Тея — Сакса) — порушення катаболізму гангліозидів. Хвороба накопичення (272800)	1:5 000 серед євреїв-ашкеназі	1 5q23-q24	3 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 (кистофіброз) — порушення транспорту хлоридів в клітини, виділення густого слизу (219700)	1:1600	7 q31.2	Рецидивуючі пневмонії, порушення виділення ферментів підшлункової залози, порушення всмоктування в кишечнику. У чоловіків безплідність. Підвищення концентрації іонів натрію і хлору в поті
Порушення синтезу гормонів			
Гіпотиреоз — різнорідна за причинами група захворювань (274400)	1:3500 1:4000	1 9p13.2-p12	Різке відставання в психомоторному розвитку, характерний зовнішній вигляд (коротка шия, широкий ніс, запале перенісся, вузькі очні щілини, набряки повік, макроглотія, 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.	1:5 000	6p	Сільвтрачаюча форма обумовлена дефіцитом мінералокортикоїдів. Симптоми: блювання, тахікардія, сонливість, дегідратація, гіпонатріємія, гіперкаліємія, ацидоз. Вірільна форма у дівчаток виявляється маскулінізацією статевих органів (гіпертрофія клітора, зрощення

Описано 5 типів, в 90 % — дефіцит 21 — гідроксилази			губно-мошонкових складок), у хлопчиків з 5–7 років передчасне статеве дозрівання. Замісна терапія гормонами дає хороший ефект
---	--	--	--

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
5. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Медична генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичне заняття 10.

Тема: Загальна характеристика та класифікація мультифакторіальних захворювань.

Мета: Засвоїти уміння самостійно використовувати знання загальної характеристики мультифакторіальної патології для визначення методів додаткового обстеження хворих, розрахунку генетичного ризику і медико-генетичного консультування родини. Сформулювати поняття про екогенетику, фармакогенетику й онкогенетику.

Основні поняття: мультифакторіальні хвороби, спадкова схильність, екогенетичні синдроми, фармакогенетика, онкогенетика, окогени, гени-супресори пухлинного росту, гени-мутатори, онкогенетичні синдроми.

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, тести з теми, набір фенотипів хворих, каріотипи хворих

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми:

Актуальність теми обумовлена великою значимістю мультифакторіальних захворювань у патології людини. Вони поєднують групу психічних захворювань, соматичні хвороби середнього віку, розповсюджені вади розвитку. Це обумовлює необхідність знання генетики цієї патології для майбутніх лікарів усіх спеціальностей - починаючи від акушерів-гінекологів і педіатрів і закінчуючи невропатологами, психіатрами, онкологами.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності здобувачів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- загальну характеристику мультифакторіальних захворювань
- принципи розрахунку генетичного ризику.
- класифікація мультифакторіальних хвороб: хвороби з полігенною та моногенною схильністю.
- приклади природжених вад розвитку мультифакторіального походження.
- приклади екогенетичних синдромів.
- приклади фармакогенетичних патологічних реакцій.
- групи генів, що беруть участь в онкогенезі.
- онкогенетичні синдроми

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- виявляти індивідів з підвищеним ризиком розвитку мультифакторіальних хвороб,
- розрахувати генетичний ризик при найбільш поширених мультифакторіальних захворюваннях.

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття

1. Що таке мультифакторіальні хвороби?
2. Класифікація мультифакторіальних хвороб.
3. Загальна характеристика мультифакторіальної патології.
4. Як розраховують генетичний ризик при мультифакторіальних захворюваннях?
5. Приклади поширених мультифакторіальних захворювань: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, тромбофілія, цукровий діабет, хронічний панкреатит, бронхіальна астма, епілепсія, шизофренія.
6. Генетична схильність до інфекційних захворювань.

7. Що таке екогенетика? Приклади екогенетичних синдромів.
8. Що таке фармакогенетика? Приклади фармакогенетичних патологічних реакцій.
9. Пухлини як мультифакторіальна патологія і хвороби, обумовлені мутаціями соматичних кліток.
10. Загальна характеристика і класифікація генів, відповідальних за розвиток пухлин. Канцерогенні фактори.
11. Поняття про онкогенетичні синдроми. Приклади.

2.3. Тестові завдання для перевірки базових знань за темою практичного заняття.

Завдання 1. Виберіть одну найбільш правильну відповідь

1. Які методи використовуються для доказу мультифакторіальної природи хвороби?
 - A. Клініко-генеалогічний, близнюковий, популяційно-статистичний
 - B. Цитогенетичні і молекулярно-цитогенетичні
 - C. Цитогенетичні і молекулярно-генетичні
 - D. Цитогенетичні, молекулярно-генетичні і біохімічні
 - E. Клініко-генеалогічний, цитогенетичні і молекулярно-генетичні
2. Максимальний генетичний ризик розвитку мультифакторіального захворювання спостерігається у родичів першого ступеня спорідненості. Який відсоток загальних генів вони мають?
 - A. 3,125 %
 - B. 5 %
 - C. 12,5 %
 - D. 25 %
 - E. 50 %
3. Генетична схильність до найпоширеніших мультифакторіальних хвороб середнього віку визначається:
 - A. Аутосомно-домінантно
 - B. Аутосомно-рецесивно
 - C. Генами, зчепленими з X-хромосомою
 - D. Полігенно
 - E. Генами мітохондрій
4. Назвіть мультифакторіальні хвороби:
 - A. Синдром Марфана і синдром Елерса — Данло
 - B. Полідактилія, ектродактилія
 - C. Цукровий діабет, гіпертонічна хвороба
 - D. Сімейна гіперхолестеринемія
 - E. Мукополісахаридози
5. Якщо у першої дитини мультифакторіальна вада розвитку, емпіричний ризик народження хворої дитини при кожній подальшій вагітності складає (для більшості вад):
 - A. Близько 0 %
 - B. 1–2 %
 - C. 2–4 %
 - D. 5–7 %
 - E. 50–10 %
6. Назвіть тип спадкування аненцефалії і spina bifida:
 - A. Аутосомно-рецесивний

- В. Аутосомно-домінантний
- С. Зчеплений з Х-хромосомою рецесивний
- Д. Зчеплений з Х-хромосомою домінантний
- Е. Мультифакторіальний

7. Для мультифакторіальних хвороб характерно все, за винятком:

- А. Не успадковуються за законами Менделя
- В. Ризик народження дитини з мультифакторіальною патологією підвищується при збільшенні кількості хворих родичів
- С. Спостерігається однакова частота патології у осіб різної статі
- Д. Ризик народження дитини знижується при зменшенні ступеня спорідненості з ураженим індивідумом
- Е. Ризик народження дитини з мультифакторіальною патологією збільшується у зв'язку з тяжкістю клінічних проявів

8. У двох здорових батьків народився син з розколиною верхньої губи (заяча губа). Ризик народження другої дитини з цією вадою становитиме:

- А. Близько 0 %
- В. 1–2 %
- С. 2–4 %
- Д. 5–7 %
- Е. 5–10 %

9. До мультифакторіальних захворювань належать:

- А. Гемофілія, серпоподібно-клітинна анемія
- В. Полідактилія, ектродактилія
- С. Фенілкетонурія, муковісцидоз
- Д. Шизофренія, епілепсія, маніакально-депресивний психоз
- Е. Дефекти сполучної тканини (синдром Марфана та ін.)

10. Встановлена асоціація багатьох мультифакторіальних захворювань з групами крові АВ0. Ризик розвитку захворювання для володарів певної групи крові підвищується на 10–30 %. До медико-генетичного центру звернувся чоловік віком 21 рік з приводу прогнозу розвитку у нього хвороби виразки шлунка. На хворобу виразки страждає мати пробанда. При якій групі крові за системою АВ0 у чоловіка ризик розвитку захворювання буде вищим?

- А. I (0)
- В. II (A)
- С. III (B)
- Д. IV (AB)

11. Який метод є основним при формуванні групи підвищеного генетичного ризику відносно цукрового діабету?

- А. Клініко-генеалогічний
- В. Близнюковий
- С. Цитогенетичний
- Д. Біохімічний
- Е. Молекулярно-генетичний

III. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. Розв'язати ситуаційні завдання

1. До медико-генетичної консультації звернулася жінка 20 років, яка страждає на псоріаз, з приводу прогнозу народження дітей з цим захворюванням. Її чоловік здоровий і в його сім'ї випадків хвороби у родичів не було. Ризик народження хворої дитини становить:

- A. 0 %
- B. 1–2 %
- C. 2–4 %
- D. 5–10 %
- E. 20 %

2. До медико-генетичного центру звернулася сім'я з приводу прогнозу розвитку у дитини 6 міс псоріазу. У матері дитини псоріаз, батько здоровий. Генетичний ризик захворювання буде високим, якщо дитина є носієм HLA-антигену:

- A. DR2
- B. DR3
- C. DR7
- D. B8
- E. B27

3. Спостерігається асоціація мультифакторіальних захворювань з певними генетичними маркерами (групами крові AB0, HLA-антигенами). Вкажіть, що означає ця асоціація?

- A. Більш високу частоту маркера у хворих, ніж у здорових
- B. Розташування гена, що обумовлює хворобу, і гена маркера на одній хромосомі
- C. Наявність рекомбінації між геном хвороби і геном маркера

4. Для роботи з ВІЛ-інфікованими доцільно відбирати людей, стійких до цього захворювання. Для цього за допомогою молекулярно-генетичних методів необхідно визначити мутації гена, що кодує:

- A. Білки калієвих каналів (20q13.3)
- B. Фермент, який бере участь в деградації катехоламінів (22q11)
- C. Рецептор на поверхні макрофагів і Т-лімофоцитів (3p21)
- D. MBL — маноза-зв'язувальний сироватковий лектин
- E. SP-A- і SP-B-білки сурфактанта

5. Сьогодні виявлена генетична схильність до розвитку хронічних бронхолегеневих професійних захворювань у шахтарів. Ця схильність пов'язана з мутацією гена, що кодує:

- A. SP-A- і SP-B-білки сурфактанта
- B. Білки калієвих каналів
- C. α 1-антитрипсин
- D. Глутатіон-S-трансферази
- E. Моноаміноксидазу

6. У жителів країн Середземноморського басейну і Близького Сходу часто зустрічається мутантний ген недостатності ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах (рецесивна зчеплена з X-хромосомою ознака). У чоловіків-носіїв цього гена можуть спостерігатися патологічні фармакогенетичні реакції (гемоліз еритроцитів) на прийом:

- A. Сульфаніламідів
- B. Дитиліну
- C. Ізоніазиду
- D. Інгаляційних анестетиків
- E. Кодеїну

7. Які препарати здатні спричинити гемолітичний криз у осіб з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази?

- A. Нітрофурани
- B. Антибіотики тетрациклінового ряду
- C. Оральні контрацептиви
- D. Антидепресанти
- E. Антациди

8. Після введення протитуберкульозного препарату ізоніазиду стандартною дозою у деяких людей спостерігаються побічні реакції, пов'язані з ураженням периферичних нервів. Така фармакогенетична реакція обумовлена мутацією гена, який кодує фермент:

- A. Холінестеразу
- B. N-ацетилтрансферазу печінки
- C. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу
- D. Глутатіон-S-трансферазу
- E. Репарації ДНК

9. 35-річна жінка в процесі підготовки до планової хірургічної операції повідомила анестезіолога, що її і брата матері були патологічні реакції під час хірургічного втручання на анестезію у вигляді високої температури (вище 40°). Це дозволило припустити наявність в сім'ї гена злоякісної гіпертермії. Для цієї ситуації справедливо все, окрім:

- A. Злоякісна гіпертермія — зчеплена зі статтю ознака
- B. Ризик розвитку злоякісної гіпертермії у жінки становить 50 %
- C. Патологічна реакція обумовлена мутацією гена, який кодує ріанодиновий рецептор
- D. Протипоказані інгаляційні анестетики (фторотан, етиловий ефір та ін.)
- E. Можливий розвиток реакції на введення м'язових релаксантів

10. Формування злоякісної пухлини пов'язане з певними клітинними генами, які в нормі активують мітоз кліток. Активація або модифікація їх функцій істотно прискорює проліферацію кліток. Назвіть ці гени:

- A. Протоонкогени
- B. Пухлинні супресори
- C. Гени, що беруть участь в репарації ДНК

11. Мішенями дії протоонкогенів є:

- A. Гени, які сприяють апоптозу
- B. Фактори росту, рецептори до факторів росту
- C. Рецептори антимітогенних факторів
- D. Активатор антимітогенного гена
- E. Інгібітори факторів, що стимулюють мітоз

12. Більшість спадкових форм пухлин обумовлена успадкуванням:

- A. Онкогенів
- B. Генів-супресорів
- C. Генів-мутаторів

13. У хворого діагностовано синдром Лі-Фраумені (множинні первинні пухлини). Мутацією якого гена обумовлений синдром?

- A. *p53*
- B. *RAS*
- C. *SRC*
- D. *c-MYC*
- E. *BRCA (1, 2)*

14. У 50 % всіх спорадичних пухлин спостерігається мутація гена *p53*. Які процеси в клітині він контролює в нормі?

- A. Повертає диференційовані клітки з G₀-періоду в мітотичний цикл
- B. Кодує рецептори до фактора росту
- C. Адаптерний білок, який передає сигнал від рецепторів факторів росту в ядро
- D. Запускає програму апоптозу при пошкодженні генетичного апарата клітини
- E. Кодує ферменти репарації ДНК

15. У 10-річного хлопчика відкриті ділянки шкіри гіперпігментовані, з ластовинням, телеангіектазіями, кератозом. На губі злоякісна пухлина. Симптоми пов'язані з порушенням репарації ДНК, пошкоджені ультрафіолетовим промінням. Діагноз захворювання:

- A. Сімейна меланома
- B. Синдром Лінча
- C. Ретинобластома
- D. Пігментна ксеродерма
- E. Синдром Хиппеля — Ландау

16. Одна з форм спадкових пухлин товстої кишки людини (спадковий поліпоз) обумовлена інактивацією гена *APC*, який кодує фермент убіквітинлігазу, що прискорює розпад стимуляторів мітозу цикліну В і β- катеніну. До якої групи генів належить цей мутантний ген?

- A. Онкогени
- B. Протоонкогени
- C. Гени-супресори
- D. Гени-мутатори

17. У молекулярно-генетичній лабораторії обстежується здорова жінка 22 років, у матері і бабусі якої був рак молочної залози. У жінки виявлено мутантний ген *BRCA1*. Вірогідність розвитку раку молочної залози у жінки становить:

- A. 0 %
- B. 5 %
- C. 25 %
- D. 50 %
- E. 85 %

18. На одному з підприємств хімічної промисловості обстежена група робітників, які контактують з ароматичними амінами, з метою визначення активності ферменту N-ацетилтрансферази. Виявлена група осіб — повільних ацетиляторів. Які патологічні стани можуть розвиватися у цієї групи робітників?

- A. Емфізема легенів
- B. Рак молочної залози
- C. Рак сечового міхура

- D. Множинні ендокринні неоплазії
- E. Ретинобластома

19. У 1971 р. Knudson запропонував гіпотезу двохударного механізму гомозиготизації. Ця гіпотеза пояснює:

- A. Механізм дії онкогенів
- B. Механізм перетворення протоонкогенів на онкогени
- C. Розвиток пухлини при спадкуванні мутантного гена-супресора
- D. Репарацію ДНК
- E. Механізм дії протоонкогенів

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Для розв'язання ситуаційних завдань використовуйте матеріали рекомендованих підручників.

IV. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

V. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
5. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Медична генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичне заняття 11.

Тема: Методи лабораторної діагностики спадкових захворювань

Мета: Засвоїти уміння самостійно використовувати знання аналізу фенотипів хворих, етіології спадкових хвороб з метою визначення показання до біохімічної, цитогенетичної і молекулярно-генетичної діагностики.

Основні поняття: синдромологічний аналіз, портретна діагностика, біохімічна діагностика, селективний скринінг, цитогенетична діагностика, каріотипування, FISH-тест, визначення статевого хроматину, полімеразна ланцюгова реакція, праймери, Таq-полімераза, секвенування ДНК, електорофорез фрагментів ДНК, прямий метод ДНК-діагностики, непряма ДНК-діагностика

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, тести з теми, фенотипи хворих

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми:

Діагностика спадкової патології дуже важлива, тому що для багатьох спадкових захворювань існують ефективні методи лікування. Своєчасна діагностика дозволяє забезпечити нормальний фенотип хворого або покращити якість його життя. Встановлення точного діагнозу спадкового захворювання важливе також для визначення генетичного ризику, медико-генетичного консультування сім'ї.

II. Контроль опорного рівня знань (опитування здобувачів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності здобувачів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен 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
- Принципи молекулярно-генетичної діагностики.
- Показання до молекулярно-генетичних досліджень.
- Метод ПЛР, як базовий метод молекулярної діагностики.

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- Проаналізувати фенотип хворого, визначити мікроаномалії розвитку і вроджені вади, запідозрити спадкову хворобу.

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття

1. Що таке портретна діагностика? Використання комп'ютерних діагностичних програм і баз даних.
2. Показання до цитогенетичної діагностики. Каріотипування. Методи рутинного і диференціального забарвлення хромосом.
3. Молекулярно-цитогенетичні методи.
4. Визначення статевого хроматину.
5. Показання до ДНК-діагностики.
6. Етапи ДНК-діагностики з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).
7. Використання рестриктаз, визначення поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів, блот-гібридизація за Саузерном, секвенування ДНК.
8. Прямі і непрямі методи ДНК-діагностики.
9. Використання молекулярно-генетичних методів у судовій медицині.
10. Метод дерматогліфіки. Особливості дерматогліфіки при хромосомних хворобах.
11. Біохімічні методи. Показання до біохімічної діагностики.

2.3. Тестові завдання для перевірки базових знань за темою практичного заняття.

1. Який метод використовують для діагностики хромосомних хвороб?
 - А. Цитогенетичний.
 - В. Дерматогліфічний.
 - С. ДНК-діагностика.
 - Д. Клініко-генеалогічний.
 - Е. Специфічна біохімічна діагностика.
2. Для діагностики хромосомних хвороб використовують всі методи, за винятком:
 - А. Каріотипування.
 - В. Визначення статевого хроматину.
 - С. Біохімічний.
 - Д. Методи ДНК-діагностики.
 - Е. Дерматогліфічний
3. У хлопчика з синдромом Клайнфельтера каріотип 49, XXXXY. Яку кількість телець Барра можна знайти в клітинах епітелію із слизової оболонки щок?
 - А. 0.
 - В. 1.
 - С. 2.
 - Д. 3.
 - Е. 4.
4. Каріотипування — один із генетичних методів. При виготовленні метафазної пластинки використовують колхіцин. Як він діє на лімфоцити?
 - А. Стимулює клітини до мітозу.
 - В. Спричинює набухання клітини.
 - С. Зупиняє мітоз в метафазі.
 - Д. Зупиняє мітоз в анафазі.
 - Е. Спричинює набухання хромосом
5. FISH-метод є одним з найчутливіших цитогенетичних методів. Проте метод дорогий і використовується в тих випадках, коли інші цитогенетичні методи виявляються неефективними. Яка клінічна ситуація може бути показанням до використання цього методу?
 - А. У новонародженого клінічні симптоми синдрому дауна.
 - В. У дівчинки 13 років клінічна симптоматика синдрому Шерешевського — Тернера.

- С. У чоловіка з олігоспермією евнухоїдна статура, гінекомастія.
- Д. У 8-місячної дитини відставання в психомоторному розвитку, гіпопигментація, специфічний запах сечі.
- Е. У 6-річної дівчинки з відставанням в розвитку клінічні симптоми синдрому Ангельмана.

6. До медико-генетичної консультації звернулася сім'я з приводу звичного невиношування вагітності. В анамнезі у жінки чотири спонтанні аборти в першому триместрі вагітності. Ця ситуація є показанням для:

- А. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і каріотипування (каріотипують чоловіка і жінку).
- В. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і селективного біохімічного скринінгу.
- С. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і молекулярно-цитогенетичної діагностики.
- Д. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і проведення молекулярно-генетичного обстеження подружжя.
- Е. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і використання методу дерматогліфіки.

Відповіді. 1 – цитогенетичні методи, які дозволяють вивчити каріотип хворого.

2 – не використовують біохімічний метод (метод діагностики спадкових хвороб обміну); основний метод – каріотипування, експрес-метод - визначення статевого хроматину. Розроблено методи ДНК-діагностики (кількісні ПЛР). Метод дерматогліфіки – додатковий при обстеженні хворого.

3 – 3 грудочки статевого хроматину (тільця Барра). Їх кількість на одиницю менша, ніж кількість статевих хромосом.

4. Рослинний алкалоїд колхіцин зупиняє мітоз на стадії метафази, тому що блокує утворення ниток веретена поділу.

5. Метод використовують для діагностики мікроцитогенетичних синдромів, тому вірна відповідь Е. Мікроцитогенетичні – обумовлені маленькими хромосомними абераціями.

6. Відповідь А, тому що частою причиною такої патології може бути хромосомна або геномна мутація. Можливо також носійство сбалансованої хромосомної мутації у батьків.

ІІІ. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. Проаналізувати фенотипи хворих. Визначити попередній діагноз. Скласти план обстеження з урахуванням показань до цитогенетичної, біохімічної, молекулярно-генетичної діагностики.

Робота 2. Розв'язати ситуаційні задачі.

Робота 3. Відповісти на тестові запитання.

1. Показанням для проведення цитогенетичного аналізу є:

- А. Гепатоспленомегалія, катаракта, розумова відсталість.
- В. Звичне невиношування вагітності і наявність мертвонароджень в анамнезі.
- С. Непереносність деяких харчових продуктів, гемолітичні кризи.
- Д. Прогредієнтна втрата набутих навичок, судоми, спастичні паралічі.
- Е. Неврологічні прояви (судоми, зниження або підвищення м'язового тону, спастичні парези).

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

- A. Каріотипування.
 - B. Молекулярно-цитогенетичної діагностики.
 - C. Біохімічної діагностики.
 - D. Дерматогліфічного дослідження.
 - E. Молекулярно-генетичного дослідження.
3. Каріотипування — один із генетичних методів. При виготовленні метафазної пластинки використовують фітогемаглютинін. Яке дію він чинить на лімфоцити?
- A. Стимулює клітини до мітозу.
 - B. Руйнує веретено поділу.
 - C. Зупиняє мітоз у метафазі.
 - D. Зупиняє мітоз в анафазі.
 - E. Спричинює набухання хромосом і клітин.
4. Виявлення грудок статевого хроматину (телець Барра) в клітинах епітелію слизистої оболонки порожнини рота — це експрес-метод діагностики:
- A. Синдрому Дауна.
 - B. Синдрому Шерешевського — Тернера.
 - C. Синдрому Патау.
 - D. Полісомії Y.
 - E. М'язової дистрофії Дюшенна.
5. У жінки з олігофренією каріотип 48, XXXX. Яку кількість грудок статевого хроматину можна знайти в букальному зіскрібку?
- A. 0.
 - B. 1.
 - C. 2.
 - D. 3.
 - E. 4.
6. 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.
7. Пробанд - хлопчик 9 міс. Мати скаржиться на відставання в розвитку з 4 міс, млявість, сонливість, тричі були судами. У хлопчика виражена м'язова гіпотонія, шкіра світла з екзематозними висипаннями, волосся русаве, очі ясно-блакитні, «мишачий» запах поту і сечі. Для подальшого обстеження необхідно в першу чергу провести:
- A. Каріотипування.
 - B. Клініко-генеалогічне обстеження сім'ї.
 - C. Селективний біохімічний скринінг.
 - D. Визначення статевого хроматину.
 - E. Молекулярно-генетичне обстеження.
8. 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.
9. Показанням до проведення біохімічного генетичного дослідження є:
- A. Гіпогеніталізм, гіпогонадізм, безплідність.
 - B. Розумова відсталість, природжені вади розвитку.
 - C. Повторні випадки хромосомних перебудов.
 - D. Множинні природжені вади розвитку.

- Е. Затримка психомоторного розвитку в поєднанні з гіпопигментацією, незвичайним запахом сечі.
10. Показанням до проведення біохімічного генетичного дослідження є всі клінічні ситуації, за винятком:
- А. Судоми, підвищена збудливість, відставання в психомоторному розвитку.
 - В. Хронічна пневмонія, порушення всмоктування в кишечнику, гіпотрофія.
 - С. Катаракта, гепатоспленомегалія, відставання в розвитку.
 - Д. Мікроцефалія, гіпертонія, гіпопигментація, затримка моторного і мовного розвитку.
 - Е. Природжені вади розвитку.
11. У 6-річної дівчинки з 4-річного віку втрата набутих навичок, «грубі риси обличчя», камптодактилія, тугорухливість суглобів, катаракта, зниження слуху. По клінічній симптоматикою попередній діагноз — мукополісахаридоз. Для підтвердження діагнозу необхідно провести таке обстеження:
- А. Каріотипування.
 - В. ДНК-діагностику.
 - С. Визначення екскреції глікозаміногліканів.
 - Д. Визначення статевих хроматинів.
 - Е. Обстеження очного дна.
12. 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 $\Delta F508$ у гені, що кодує транспортний мембранний білок для хлоридів. При другій вагітності проведено хоріоцентез і отримано тканину хоріона. Для подальшого дослідження хоріона необхідно провести:
- А. ПЛР.
 - В. Цитохімічні дослідження.
 - С. Каріотипування.
 - Д. Визначення статевих хроматинів.
 - Е. Дослідження за допомогою FISH-методу.
13. Яка кількість мікроаномалій розвитку може бути в людини в нормі?
- А. Не зустрічаються
 - В. Від 0 до 3
 - С. Від 0 до 6
 - Д. Від 0 до 8
 - Е. Від 0 до 10
14. Пробанд — шестирічний хлопчик, народився в здорових молодих батьків від 2-ї бажаної вагітності. До 4-х років розвивався нормально, у віці 4-х років з'явилися симптоми слабкості м'язів нижніх кінцівок: не міг добре бігати, став із трудом підніматися по драбині. В момент обстеження відмічається слабкість м'язів нижніх кінцівок, попереку і тазового поясу. Є труднощі при вставанні з підлоги. Рівень м'язової креатінфосфокінази в сироватці крові підвищений у 10 разів. Для якого спадкового захворювання характерний цей симптомокомплекс?
- А. Синдром фрагільної Х-хромосоми
 - В. Ахондроплазія
 - С. Синдром Дауна
 - Д. М'язова дистрофія Дюшенна
 - Е. Синдром Марфана

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Для виконання практичної роботи необхідно звернути увагу на класифікацію методів діагностики спадкових хвороб і показання до них.

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. Хворі із спадковою патологією більше схожі один на одного, ніж на своїх біологічних батьків. При аналізі фенотипу хворого особливу увагу звертають на мікроаномалії і вади розвитку. Мікроаномалії можуть зустрічатися у здорових людей (від 0 до 6). Для хворих із спадковою патологією характерна більша кількість мікроаномалій розвитку і/або специфічне їх поєднання. Синдромологічний аналіз є допоміжним в діагностиці хромосомних хвороб. Він є також основним для діагностики найбільш відомих і поширених моногенних хвороб, що виявляються вадами розвитку, — ахондроплазії, синдрому Апера, синдрому Франческетті і багатьох інших. Синдромологічний аналіз — важливий допоміжний метод в діагностиці спадкових хвороб сполучної тканини (синдром Марфана, синдром Елерса — Данло), деяких хвороб накопичення («грубе обличчя» у хворих з мукополісахаридозом) та інших спадкових порушень обміну речовин.

Для уточнення діагнозу спадкової патології широко використовуються атласи спадкових синдромів.

. Використання комп'ютерних діагностичних програм і баз даних

Є 2 типи програм:

1) Діагностичні програми. Опис цих програм можна знайти на сайті: <http://www.medgen.ru/index.shtml?page=develops/develops.html&menu=mainmenu.html> Однією з найкращих на англійській мові вважається програма "Possum" (The London Date Bases), яка містить описи спадкових захворювань з портретами хворих. 2) Спеціальні комп'ютерні діагностичні програми використовуються для аналізу результатів цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень, пренатальної діагностики (аналіз результатів біохімічного і ультразвукового скринінгу і розрахунок індивідуального генетичного ризику).

3) Комп'ютерні інформаційні бази даних.

У США створений і щодня поповнюється комп'ютерний аналог каталога генів і моногенних хвороб В. Мак-Кьюсика «On-line Mendelian Inheritance in Man — OMIM» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Цитогенетичні методи

Методи базуються на вивченні каріотипу людини.

До основних цитогенетичних методів 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 (мертвородження, 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).

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ (МЕТОДИ ДНК-ДІАГНОСТИКИ)

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 моно генного 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.

МЕТОД ДЕРМАТОГЛІФІКИ

Заснований на вивченні рисунка шкіри на пальцях, долонях і підшвах (від грец. *derma* — шкіра, *glyphe* — малювати). Вивчення узорів на подушечках пальців називається дактилоскопією, на долонях — пальмоскопією, на підшвах — плантоскопією. Огляд згинальних складок проводять неозброєним оком. Папілярні лінії в грудному віці досліджують за допомогою 3- або 5-кратної лупи.

У медичній генетиці метод в основному 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 підшві.
- 7) Дуговий узор на полі I пальця підшви.

БІОХІМІЧНІ МЕТОДИ

Метод використовують для діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

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) затримка психомоторного розвитку у дітей раннього віку, розумова відсталість у дітей старшого віку;

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

3) диспепсичні явища, непереносимість окремих продуктів і ліків, порушення вигодовування;

4) порушення фізичного розвитку дітей (затримка в набавці маси тіла та росту, деформація кісток тулуба і кінцівок та ін.);

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

У селективних програмах можуть використовуватися якісні і напівкількісні методи, у якості матеріалу – 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 ряду метаболітів, які, як правило, характерні для цілої групи захворювань

Таблиця

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

Тест	Захворювання	Колір сечі
Проба Фелінга (тест з FeCl_3)	Фенілкетонурія Алкаптонурия Хвороба кленового сиропу	Темно-зелений Зелений колір, що швидко зникає Колір хаки
Проба Легалья на кетонів тіла	Цукровий діабет, глікогеноз I, III, IV типу, хвороба кленового сиропу, мітохондріальні хвороби, порушення обміну органічних кіслот	Червоний колір
Тест на кетокислоти з 2,4-динитрофенілгідразином	Фенілкетонурія, хвороба кленового сиропу, гістидинемія, транзитрна тирозилурія	Жовтий колір різної інтенсивності
Проба Бенедикта	Цукровий діабет, цистиноз, природжена непереносимість лактози та фруктози, галактоземія, ниркова глюкозурия, синдром Фанконі	Колір варіює від зеленого до оранжевого
Ціанід-нітропруссидний тест Бранда	Гомоцистинурия, цистинурия, гіперамоніемія	Зелений колір різної інтенсивності
Тест Міллона (на фільтрувальному папері)	Тирозиноз, галактоземія, цистиноз, хвороба Хартнупа	Червоно-оранжевий колір

Тест Беррі (на фільтрувальному 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 (гемоглобінупатії); 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 можуть використовуватися не тільки біохімічні методи, але й цитохімічні, молекулярно-генетичні методи, біопсія тканин та органів з подальшим дослідженням гістологічних препаратів під світловим або електронним мікроскопом та ін.

VI. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

VII. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

1. Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
2. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
4. Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
5. Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
6. Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
7. Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier,

2016. 356 pp.
8. Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
 9. Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
 10. Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>

<http://ghr.nlm.nih.gov>

<http://www.orpha.net>

<http://rarediseases.org>

Медична генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Практичні заняття 12, 13.

Тема: Рівні та шляхи проведення профілактики спадкових хвороб. Медико-генетичне консультування. Залік

Мета: сформувані умінь застосовувати знання про класифікацію, етіологію патогенез спадкових захворювань в комплексі для визначення показань до медико-генетичного консультування.

Основні поняття: медико-генетичне консультування, первинна профілактика, вторинна профілактика, загальнопопуляційний генетичний ризик. прекоцепційна профілактика, інвазійна та неінвазійна пренатальна діагностика, пренатальний скринінг, неонатальний скринінг

Обладнання: Мультимедійний проектор, ноутбук, мультимедійні презентації, ситуаційні задачі, тести

План:

I. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття).

Мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми: Медико-генетичне консультування – основний напрямок первинної і вторинної профілактики спадкових хвороб, основний напрямок сімейної профілактики. Цей вид спеціалізованої допомоги населенню спрямований на попередження народження дитини із спадковою і природженою патологією. Актуальність теми обумовлена високим популяційним ризиком спадкової патології, що обумовлює необхідність профілактичних заходів як на рівні родини, так і на популяційному рівні. Тема заняття має велике значення для підготовки майбутніх лікарів будь якого фаху і особливо сімейного лікаря..

II. Контроль опорного рівня знань (опитування студентів, співбесіда за темою заняття)

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- рівні, види, шляхи профілактики спадкових хвороб;
- показання до медико-генетичного консультування;
- мету та задачі медико-генетичного консультування;
- структуру медико-генетичної консультації;

- принципи преконцепційної профілактики,
- інвазійні та неінвазійні методи пренатальної діагностики;
- пренатальний скринінг;
- деонтологічні питання просіюючих програм.

На основі теоретичних знань з теми:

вміти:

- надати родині правильну інформацію щодо джерел генетичного ризику і шляхів його зменшення;
- оцінити сімейний анамнез з метою виявлення осіб, які потребують консультації лікаря-генетика

2.2. Питання для перевірки базових знань за темою семінару

1. Медичні і соціальні аспекти спадкової і природженої патології.
2. Що таке загальнопопуляційний генетичний ризик? Чим він пояснюється? Чому дорівнює?
3. Основні напрями первинної і вторинної профілактики спадкової патології.
4. Організація медико-генетичної допомоги населенню України
5. Що таке медико-генетичне консультування? Показання до медико-генетичного консультування.
6. Завдання і етапи медико-генетичного консультування
7. Показання до преконцепційної профілактики. Принципи преконцепційної профілактики.
8. Класифікація методів пренатальної діагностики. Інвазивні і неінвазивні методи.
9. Скринінг I і II триместрів вагітності.
10. Сучасні методи пренатального скринінгу (NIPT)
11. Принципи пренатальної діагностики хромосомних, моногенних хвороб і природжених вад розвитку.
12. Діагностика спадкових захворювань в системі сучасних репродуктивних технологій.
13. Масовий скринінг новонароджених. Вимоги до скринінгових програм. Приклади спадкових захворювань, для яких розроблено програми масового скринінгу новонароджених.
14. Діагностика гетерозиготних носіїв рецесивних мутантних генів моногенних спадкових захворювань. Визначення генетичної схильності до мультифакторіальних захворювань.
15. Генетичний паспорт - перспективний напрямок профілактики спадкової і природженої патології.
16. Етичні, моральні і правові проблеми в медичній генетиці.

2.3. Тестові завдання та задачі для перевірки базових знань за темою семінару:

Завдання 1: Оберіть одну найбільш правильну відповідь

1. Вагітна жінка 22 років. Перша вагітність в терміні 12 тиж. При УЗД виявлено збільшення товщини комірцевого простору. У сироватці крові вагітної знижена концентрація РАРР-А і підвищена концентрація бета-ХГ. Яка тактика лікаря щодо вибору методів пренатальної діагностики?

А. Детальне УЗД плода.

В. УЗД, визначення АФП і ХГТ у крові матері в терміні 15–30 тиж.

С. Інвазивна з подальшим каріотипуванням

Д. Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою.

Е. Амніоцентез і визначення концентрації АФП в амніотичній рідині.

2. У кожній сім'ї є ризик мертвородження, ризик народження дитини із спадковими захворюваннями і природженими вадами розвитку (загальнопопуляційний генетичний ризик). Для здорових батьків в оптимальному дітородному віці він оцінюється в:

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

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

- A. Аненцефалії.
- B. Дефектів передньої черевної стінки.
- C. Полікістозу яєчників.
- D. Ахондроплазії.
- E. Фенілкетонурії.

4. 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 і ультразвукова діагностика.

D. Амніоцентез з подальшим визначенням АФП.

E. УЗД.

5. Масовий біохімічний скринінг передбачає:

A. Обстеження дітей з установ для тих, що погано бачать.

B. Дослідження крові або сечі новонароджених на вміст глікозаміногліканів (мукополісахаридів).

C. Обстеження новонароджених з метою виявлення певних форм спадкової патології в доклінічній стадії.

D. Обстеження дітей з судомним синдромом, відставанням у психомоторному розвитку, параплегією.

E. Обстеження дітей з відставанням у психомоторному розвитку, гепатоспленомегалією, непереносністю харчових продуктів.

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. Фенілкетонурії.

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

A. Хоріоцентез (біопсія хоріона) з подальшим каріотипуванням.

B. Амніоцентез з подальшим каріотипуванням.

C. Проведення ультразвукового обстеження.

D. Визначення альфа-фетопротейну в сироватці крові.

E. Проведення ультразвукового обстеження і визначення альфа-фетопротейну.

8. Найефективніший метод для пренатальної діагностики природжених вад опорно-рухової системи:

A. Ультразвукове дослідження.

B. Визначення АФП у сироватці крові вагітної.

C. Ультразвукове дослідження і визначення АФП.

D. Амніоцентез.

E. Хоріоцентез.

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

A. РАРР-А.

B. АФП.

C. ХГТ.

D. НЕ.

E. Інгібін А

10. Вагітна жінка 22 років. Перша вагітність в терміні 12 тиж. При УЗД виявлено збільшення товщини

комірцевого простору. У сироватці крові вагітної знижена концентрація РАРР-А і підвищена концентрація бета-ХГ. Це симптоми:

А. Вад нервової трубки у плода.

В. Синдрому Дауна у плода.

С. Редукційної вади кінцівки у плода.

Д. Ахондроплазії у плода.

Е. Ферментопатії у плода.

Еталони відповідей: 1-В, 2-А, 3-В, 4-С, 5-В, 6-С, 7-Е, 8-С, 9-В, 10-В, 11-А, 12-В, 13-В, 14-С, 15-С

III. Формування професійних вмінь, навичок

3.1. Перелік навчальних практичних завдань, які необхідно виконати під час практичного заняття:

Робота 1. Розв'язати ситуаційні задачі. Проаналізувати сімейний генетичний анамнез, виявити осіб, які потребують консультації лікаря-генетика.

Робота 2. Для наведених у таблиці справа клінічних ситуацій виберіть зліва 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 хромосоми на 13. Тактика лікаря. 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 у якої народження дитини з множинними природженими 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 абортom. У рідної сестри двоє синів з 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.	А. Пренатальний скринінг в терміні 10–14 тиж. і 15-20 тиж. В. Пренатальний скринінг в терміні 10–14 тиж (визначення товщини комірцевого простору, візуалізація кісточки носа, визначення концентрації РАРР-А і β-ХГ), розрахунок індивідуального генетичного ризику, при необхідності рішення питання про інвазивну пренатальну діагностику. С. Біопсія ворсин хоріона з подальшим цитогенетичним дослідженням Д. Детальне УЗД плода. Е. У терміні 15–20 тиж визначення АФП в сироватці крові вагітної і УЗД плода. Ф. Інвазивна діагностика (біопсія ворсин хоріона, або амніоцентез, або плацентоцентез, або кордоцентез) з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням. Г. Інвазивна діагностика (амніоцентез, плацентоцентез, кордоцентез) з подальшим цитогенетичним дослідженням.

Робота 3. Для кожної з наведених справа в таблиці генетичних ситуацій оберіть зліва 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 брак 5. Пробанд — хворий хлопчик. Схожа клінічна картина відмічається у дядька пробанда по материнській лінії	А. Підвищений ризик народження дитини з аутосомно-рецесивним захворюванням В. Підвищений ризик народження дитини з аутосомно-домінантним захворюванням унаслідок нової мутації С. Повторні викидні на ранніх термінах вагітності Д. Захворювання рецесивне зчеплене з Х-хромосоною Е. Високий ризик народження дитини з синдромом Дауна

Робота 4. Проаналізувати сімейний анамнез. Запропонувати методи пренатальної діагностики при ризику народження дитини із синдромом Дауна, ферментопатією, ахондроплазією, вадами нервової трубки.

Робота 5. Розв'язати ситуаційні задачі.

1. Родина звернулася з приводу прогнозу потомства в зв'язку з народженням дитини з важким дефектом закриття нервової трубки. Дитина померла в неонатальному періоді. Ваша порада родині:

- А. Провести цитогенетичні обстеження батьків
- В. Провести прекоцепційну профілактику та пренатальні діагностику, запланувати вагітність
- С. Відмовитися від дітонародження
- Д. У випадку вагітності провести біопсію хоріона, кордоцентез
- Е. Планувати вагітність, оскільки ця хвороба більше не трапиться

2. За допомогою метода ультразвукографії (УЗД) пренатально можна діагностувати все, окрім:

- А. Мікроцефалії
- В. Муковісцидозу
- С. Синдрому Дауна
- Д. Аненцефалії
- Е. Редукційних вад кінцівок

3. Зменшення рівня АФП і підвищення вмісту ХГТ у сироватці крові матері характерно для:

- А. Аненцефалії
- В. Spina bifida
- С. Погрози спонтанного аборту
- Д. Синдрому Дауна
- Е. Синдрому Марфана

4. Хоріоцентез із ДНК-методами є основним методом пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності:

- А. Синдрому Патау

- В. Синдрому Едвардса
- С. Синдрому Дауна
- Д. Синдрому фрагільної Х-хромосоми
- Е. Синдрому “котячого крику”

5. Назвіть методи пренатальної діагностики синдрому Дауна:

- А. Інвазивні (хоріоцентез, амніоцентез) із подальшим каріотипуванням
- В. Неінвазивні (ультрасонографія, визначення рівня АФП і ХГТ у крові матері), інвазивні із подальшим каріотипуванням
- С. Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою
- Д. Ультрасонографія, інвазивні методи, ДНК-діагностика
- Е. Ультрасонографія, визначення рівня АФП у крові матері

6. До медико-генетичного центру звернулася родина. Батьки здорові молоді (жінка – 25 років, чоловік – 28 років). Жінка вагітна, термін – 10 тижнів, вагітність 2-га. Від 1-ї вагітності народилася дитина з фенілкетонурією. Хворобу діагностовано в період Новонародженості на основі масового скринінгу. Дитина отримує дієтотерапію. Родина бажає провести пренатальну діагностику фенілкетонурії. Які методи пренатальної діагностики можуть бути рекомендовані?

- А. Неінвазивні (ультрасонографія, визначення сироваткових маркерів матері – РАРР-А та βХГЧ) із подальшим визначенням індивідуального генетичного ризику
- В. Інвазивні (хоріоцентез, амніоцентез) із подальшим каріотипуванням
- С. * Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою
- Д. Ультрасонографія, інвазивні методи, ДНК-діагностика
- Е. Ультрасонографія, визначення АФП у крові матері

7. Назвіть методи пренатальної діагностики аненцефалії:

- А. Неінвазивні (ультрасонографія, визначення сироваткових маркерів матері – РАРР-А та βХГЧ) із подальшим визначенням індивідуального генетичного ризику
- В. Інвазивні (хоріоцентез, амніоцентез) із подальшим каріотипуванням
- С. Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою
- Д. Ультрасонографія, інвазивні методи, ДНК-діагностика
- Е. Ультрасонографія, визначення АФП у крові матері

8. Пренатально за допомогою молекулярно-генетичних методів доцільно діагностувати всі захворювання, окрім:

- А. Муковісцидозу
- В. Фенілкетонурії
- С. Ахондроплазії
- Д. Гемофілії
- Е. М'язової дистрофії Дюшенна

9. УЗД і визначення АФП у крові вагітної є скринінговим методом пренатальної діагностики:

- А. Синдрому Марфана
- В. Муковісцидозу
- С. Аненцефалії
- Д. Фенілкетонурії
- Е. Ахондропалазії

10. Хоріоцентез із подальшою ДНК-діагностикою є основним методом пренатальної діагностики:

- А. Синдрому Дауна
- В. Синдрому Шерешевського-Тернера
- С. Дефектів закриття нервової трубки
- Д. Ахондроплазії
- Е. Муковісцидозу

11. Назвіть найбільш ефективні методи пренатальної діагностики дефектів закриття нервової трубки:

- А. Хоріоцентез із подальшим каріотипуванням
- В. Плацентоцентез із подальшою ДНК-діагностикою
- С. Визначення АФП у сироватці крові вагітної і УЗД
- Д. Визначення АФП у сироватці крові вагітної
- Е. УЗД

12. Сорокарічна вагітна має в анамнезі 3-х здорових дітей. Строк вагітності – 7 тижнів. Яка тактика лікаря у відношенні вибору методу пренатальної діагностики?

- А. Неінвазивні (ультрасонографія, визначення сироваткових маркерів матері – РАРР-А та βХГЧ) із подальшим визначенням індивідуального генетичного ризику
- В. Інвазивні (хоріоцентез, амніоцентез) із подальшим каріотипуванням
- С. Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою
- Д. Ультрасонографія, інвазивні методи, ДНК-діагностика
- Е. Ультрасонографія, визначення АФП у крові матері

13. Найбільш ефективний метод для пренатальної діагностики природжених вад опорно-рухової системи:

- А. УЗД
- В. Визначення АФП
- С. УЗД і визначення АФП
- Д. Амніоцентез
- Е. Хоріоцентез

14. Які оптимальні терміни УЗД-скринінгу вагітних для діагностики природжених вад розвитку?

- А. 1 огляд – 6-8 тижнів, 2 огляд – 16-18 тижнів.
- В. 1 огляд – 16-18 тижнів, 2 огляд – 24-26 тижнів.
- С. 1 огляд – 10-14 тижнів, 2 огляд – 18-22 тижнів.
- Д. 1 огляд – 10-12 тижнів, 2 огляд – 32-38 тижнів.
- Е. 32-38 тижні.

15. Найбільш розповсюдженим моногенним захворюванням на Півдні України є:

- А. Серпоподібно-клітина анемія
- В. Гемофілія
- С. Муковісцидоз
- Д. Синдром Марфана
- Е. Галактоземія

16. До медико-генетичного центру звернулася родина зі скаргами на хронічне невиношування вагітності. Для виявлення генетичної причини в першу чергу необхідно провести:

- А. Каріотипування матері
- В. Каріотипування обох батьків
- С. Скринінг сечі в обох батьків
- Д. Визначення статевого хроматину в обох батьків

Е. Біохімічний скринінг крові в обох батьків

17. До медико-генетичного центру звернулася родина зі скаргами на безпліддя. Можливі генетичні причини – це всі випадки, окрім:

- А. Синдром Шерешевського-Тернера в жінки
- В. Синдром Клайнфельтера в чоловіка
- С. Збалансована транслокація в одного з батьків
- Д. Синдром Моріса (тестикулярної фемінізації) в жінки
- Е. Синдром Марфана в одного з батьків

18. Якщо в дитини спостерігається втрата раніше набутих навичок або регресія нервово-психічного розвитку, він повинен бути обстежений на:

- А. Хромосомну хворобу, пов'язану зі зміною кількості автосом
- В. Хромосомну хворобу, пов'язану зі зміною кількості статевих хромосом
- С. Хромосомну аберацію
- Д. Хворобу накопичення
- Е. Тератогенний вплив під час внутрішньоутробного розвитку

19. Поєднання мікроцефалії, мікроаномалій очей, мікрогенії, низько розташованих деформованих вушних раковин характерно для:

- А. Спадкового порушення обміну сполучної тканини
- В. Моногенних хвороб
- С. Спадкового порушення обміну глікозаміногліканів
- Д. Спадкового порушення обміну амінокислот
- Е. Хромосомних хвороб

20. На прийом звернулася жінка 24-х років у терміні вагітності 16 тижнів у зв'язку з репродуктивними втратами в анамнезі (мертвонародження, рання дитяча смерть). Дослідження в зв'язку з обтяженим анамнезом не проводилось. В фенотипі вагітної звертають увагу: високий зріст, розвинені молочні залози. При цитогенетичному дослідженні каріотип жінки - 45,X/46,XX/47,XXX. При ультразвуковому дослідженні плоду виявлені маркерні ознаки хромосомної патології. Яка тактика ведення вагітної?

- А. Проведення інвазивних методів пренатальної діагностики (амніоцентез)
- В. Проведення ультразвукового соматогенетичного дослідження плоду з синдромологічним аналізом
- С. Проведення цитогенетичного дослідження чоловіка
- Д. Проведення молекулярно-цитогенетичного дослідження
- Е. Переривання вагітності

21. Які сироваткові маркери використовують для пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності?

- А. РАРР-А
- В. АФП
- С. ХГТ
- Д. НЕ
- Е. Інгибін А

22. Вагітній 22 роки, 1-ша вагітність у терміні 12 тижнів. При УЗД виявлено збільшення товщини коміркового простору. В сироватці крові знижена концентрація РАРР-А та підвищений вміст β -ХГ. Це симптоми:

- А. Вади нервової трубки в плоду
- В. Синдрому Дауна в плоду

- С. Редукційної вади кінцівки в плоду
- Д. Ахондроплазії в плоду
- Е. Ферментопатії в плоду

23. Вагітній 22 роки, 1-ша вагітність у терміні 12 тижнів. При УЗД виявлено збільшення товщини коміркового простору. В сироватці крові знижена концентрація РАРР-А та підвищений вміст β -ХГ. Яка тактика лікаря відносно вибору методів пренатальної діагностики?

- А. Інвазивні методи з подальшим каріотипуванням
- В. Ретельна УЗД плоду
- С. УЗД, визначення АФП и ХГТ у крові матері в терміні 15-30 тижнів
- Д. Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою
- Е. Амніоцентез і визначення концентрації АФП в амніотичній рідині

24. Масовий біохімічний скринінг передбачає:

- А. Обстеження дітей із установ для тих, які погано бачать
- В. Дослідження крові чи сечі новонароджених на вміст глікозаміногліканів (мукополісахаридів)
- С. Обстеження новонароджених із метою виявлення певних форм спадкової патології на доклінічній стадії
- Д. Обстеження дітей із судомним синдромом і відставанням у психомоторному розвитку
- Е. Обстеження дітей із відставанням у психомоторному розвитку, гепатоспленомегалією, непереносністю харчових продуктів.

25. Назвіть методи пренатальної діагностики моногенних вад скелета:

- А. Неінвазивні (ультрасонографія, визначення сироваткових маркерів матері – РАРР-А та β ХГЧ) із подальшим визначенням індивідуального генетичного ризику
- В. Інвазивні (хоріоцентез, амніоцентез) із подальшим каріотипуванням
- С. Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою
- Д. Ультрасонографія, інвазивні методи, ДНК-діагностика
- Е. Ультрасонографія, визначення АФП у крові матері

26. Строк вагітності 24 тижні. При УЗД плоду виявлено зміну співвідношення довжини стегнової кістки та гомілки (відносне збільшення довжини гомілки в порівнянні зі стегною кісткою). Для якої спадкової патології характерні ці симптоми?

- А. М'язова дистрофія Дюшенна
- В. Ахондроплазія
- С. Синдром Дауна
- Д. Ектродактилія
- Е. Синдром Марфана

27. Пробанд – дванадцятирічний хлопчик. Із 4-х років з'явилися симптоми прогресуючої м'язової слабкості. В цей час не може самостійно пересуватися. На підставі неврологічної симптоматики та даних біохімічного обстеження (підвищення рівня м'язової креатінфосфокінази в сироватці крові) встановлено діагноз – м'язова дистрофія Дюшенна. Батьки здорові. Найбільш імовірний висновок лікаря-генетика:

- А. Захворювання є наслідком нової домінантної генеративної мутації в одного з батьків, повторний ризик народження хворої дитини в цій родині загальнопопуляційний
- В. Обидва батьки є носіями рецесивного патологічного гена, ризик народження хворої дитини в родині 25 %
- С. Мати є гетерозиготною носійкою Х-зчепленого рецесивного патологічного гена, ризик народження хворої дитини в родині 50 % синів

- Д. Захворювання є наслідком впливу тератогенного чинника в період вагітності, повторний ризик народження хворої дитини мінімальний (у випадку виключення тератогену)
- Е. Захворювання успадковується мультифакторіальні, для розрахунку ймовірності народження хворої дитини необхідно використати таблиці емпіричного генетичного ризику

28. До медико-генетичного центру звернулася родина з приводу народження дитини зі спинномозковою грижею. Батько здоровий, а мати страждає епілепсією, з приводу якої постійно приймає антиконвульсанти. Найбільш імовірний висновок лікаря-генетика:

- А. Захворювання є наслідком нової домінантної генеративної мутації в одного з батьків, повторний ризик народження хворої дитини в цій родині загальнопопуляційний
- В. Обидва батьки є носіями рецесивного патологічного гена, ризик народження хворої дитини в родині 25 %

С. Мати є гетерозиготною носійкою Х-зчепленого рецесивного патологічного гена, ризик народження хворої дитини в родині 50 % синів

Д. Захворювання є наслідком впливу тератогенного чинника в період вагітності, повторний ризик народження хворої дитини мінімальний (у випадку виключення тератогену)

Е. Захворювання успадковується мультифакторіальні, для розрахунку ймовірності народження хворої дитини необхідно використати таблиці емпіричного генетичного ризику

29. До медико-генетичного центру звернулася родина з приводу народження дитини зі спинномозковою грижею. Батько здоровий, а мати страждає епілепсією, з приводу якої постійно приймає антиконвульсанти. Найбільш ефективні рекомендації лікаря-генетика з профілактики вад нервової трубки в цій родині – все, окрім:

А. Необхідно провести прекоцепційну профілактику з використанням фолієвої кислоти

В. Консультація невропатолога відносно мінімально можливих доз антиконвульсантів

С. Вживання фолієвої кислоти в період вагітності

Д. Неінвазивна пренатальна діагностика – УЗД, визначення АФП

Е. Для уточнення діагнозу – інвазивна пренатальна діагностика з подальшим каріотипуванням

30. Яке з тверджень справедливо для вад нервової трубки?

А. Дефекти формування нервової трубки виникають до імплантації ембріону

В. Про ваду може свідчити зниження рівня АФП у сироватці крові матері

С. У родині, де є дитина з вадю формування нервової трубки, існує підвищений ризик народження дитини з такою ж аномалією

Д. Причиною дефектів формування нервової трубки є моногенне захворювання

Е. Як правило, дефект формування нервової трубки є складовою частиною синдрому

31. Строк вагітності 18 тижнів. У сироватці крові вагітної підвищена концентрація АФП. Тактика лікаря відносно уточнення діагнозу патології:

А. Це симптом хромосомної патології, необхідна інвазивна пренатальна діагностика з подальшим каріотипуванням

В. Це симптом ахондроплазії, для уточнення діагнозу необхідно провести детальну УЗД плоду

С. Це симптом вади нервової трубки, для уточнення діагнозу необхідна детальна УЗД плоду

Д. Це симптом фенілкетонурії, необхідно провести інвазивну пренатальну діагностику з подальшим ДНК-аналізом

32. Строк вагітності 11 тижнів. Вагітній проведено хоріоцентезу із подальшою ДНК-діагностикою отриманого матеріалу. Встановлено, що плід є гомозиготним за мутацією $\Delta F508$. Яке спадкове захворювання діагностовано в плоду?

А. Муковісцидоз

В. Гіпотиреоз

- С. Синдром фрагільної Х-хромосоми
- Д. Фенілкетонурія
- Е. Адено-генітальний синдром

33. 26-річна вагітна має від 1-ї вагітності здорову дитину. Строк цієї вагітності – 12 тижнів. При УЗД відмічено збільшення товщини коміркового простору в плоду, відсутня кісточка носу. Для якої спадкової патології характерні ці симптоми?

- А. Синдром Дауна
- В. Збалансована транслокація в плоду
- С. Вада нервової трубки
- Д. Муковісцидоз
- Е. Фенілкетонурія

3.2. Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань

Для виконання роботи 1 і роботи 3 використовуйте Додаток 1.
Для виконання роботи 2 використовуйте таблицю 1.

Таблиця 1

Принципи пренатальної діагностики різних груп спадкових захворювань

Методи пренатальної діагностики	
Для пренатального скринінгу	Для уточнення діагнозу
Хромосомні хвороби	
В 10-14 тиж. РАРР-А і бета –ХГЧ РАРР-А↓ бета –ХГЧ ↑ УЗД плода - збільшення ширини комірцевого простору плода більше 2,5 мм відсутність кісточок носа у плода	Інвазивні методи з каріотипуванням Або дослідження неклітинної ДНК в плазмі крові вагітної за допомоги молекулярно- генетичних методів
Моногенні хвороби - ферментопатії	
Для більшості захворювань не існують Адено-генітальний синдром – у сироватці крові вагітної визначення 17- оксипрогестерону, підвищення специфічно для адено-генітального синдрому	Інвазивні методи з ДНК- діагностикою з метою ідентифікації мутації
Синдрома Марфана	
При УЗД – збільшення довжини трубчатих кісток	Інвазивні методи з ДНК- діагностикою з метою ідентифікації мутації
Ахондроплазія	

Визначення довжини трубчастих кісток в 18-22 тиж вагітності (укорочення стегнової і плечової кісток)	
Природжені вади скелету	
УЗД	УЗД
Природжені вади нервової трубки	
II семестр АФП, для вад є характерним збільшення АФП УЗД	УЗД Амніоцентез і визначення рівню АФП

VI. Підведення підсумків заняття, повідомлення про отримані оцінки, надання домашнього завдання.

VII. Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Кандиба Н.М. Генетика: курс лекцій: навчальний посібник/ Н.М. Кандиба. – Суми: Університетська книга, 2023. – 397 с.

Додаткова:

- Гречаніна Ю. Б., Жаданов С. І., Гусар В. А., Васильєва О. В. / Мітохондріальні хвороби: проблеми діагностики, лікування та профілактики: Навчальний посібник, рекомендований МОЗ України для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації та лікарів-інтернів. Харків, ХНМУ, 2010. 71 с.
- Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Шевеленкова А. В., Чеснокова М. М. Медична генетика: Підручник для вишів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
- Медична генетика: Підручник / За ред. чл.-кор. АМН України, професора О. Я. Гречаніної, професора Р. В. Богатирьової, професора О. П. Волосовця. Київ: Медицина, 2007. 536 с.
- Медична генетика [Текст] : навч.-метод. посіб. / В. Е. Маркевич, М. П. Загородній, А. М. Лобода. - Суми : Сум. держ. ун-т, 2011. - 387 с. : іл.
- Наказ МОЗ України №641/84 від 31.12.2003. Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні.
- Emery's Elements of medical genetics. 15th ed. / Peter Turnpenny, Sian Ellard. Elsevier, 2017. 400 p.
- Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad. Medical genetics. 5th ed. Elsevier, 2016. 356 pp.
- Read A., Donnai D. New clinical genetics. A guide to genomic medicine. 4th ed. Scion Publishing Ltd, UK, 2021.
- Speicher M. R., Antonarakis S. E., Motulsky F. G. Vogel and Motulsky's human genetics. Problems and approaches. 4th ed. Springer, 2010. 981 pp.
- Young Ian. D. Medical genetics. 2nd ed. Oxford university press, 2010. 304 p.

Електронні інформаційні ресурси

База даних Національного центру біотехнологічної інформації США (NCBI), що представляє книжки з біомедицини, посібники NCBI тощо, а також надає доступ до ресурсів з генетики, таких як GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) – An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders <https://www.omim.org>
<http://ghr.nlm.nih.gov>
<http://www.orpha.net>
<http://rarediseases.org>

Медицина генетика – В.Е. Маркевич <https://polka-knig.com.ua/book.php?book=333>

Додаток 1.

Загальнопопуляційний генетичний ризик –ризик народження дитини зі спадковою патологією і природженими вадами розвитку у здорових молодих батьків. В оптимальному дитородному віці оцінюється в 5 – 5,5% (Н. П. Бочков, 2001). Ризик пояснюється кількома причинами. 1) Кожна людина є носієм рецесивних патологічних генів (у середньому 9-10, половина – летальні). 2) У людини часто виникають нові мутації. 3) Причиною природженої патології можуть бути тератогенні фактори.

ВИДИ ПРОФІЛАКТИКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ

Існує два підходи профілактики спадкової патології: сімейна профілактика (прогнозування і недопущення нових випадків захворювання в сім'ї) і популяційна профілактика (базується на спеціальних програмах скринінгу тієї чи іншої патології у новонароджених або у період вагітності). Встановлено, що популяційні види більш ефективні.

Всі заходи профілактики можуть бути розділені на дві групи: **1) первинна профілактика** — заходи, спрямовані на запобігання зачаттю хворої дитини; **2) вторинна профілактика** — заходи, спрямовані на запобігання народженню хворої дитини або формуванню патологічного фенотипу. Вторинна профілактика проводиться в період вагітності або в постнатальному періоді (пренатальна діагностика, корекція прояву патологічного генотипу в антенатальному і постнатальному періоді та ін.). Іноді корекцію фенотипу в постнатальному періоді відносять до **третинної** профілактики.

Основні напрями первинної профілактики

1) Охорона навколишнього середовища. Здійснюється шляхом жорсткого контролю вмісту мутагенів і тератогенів в навколишньому середовищі і виключення їх на основі принципів гігієнічного нормування.

2) Впровадження програми генетичного моніторингу популяції. Під генетичним моніторингом розуміють систематичне стеження за динамікою частоти і спектра спадкової патології, за рівнем забрудненості навколишнього середовища мутагенами.

3) Планування дітонародження.

— Вибір оптимального віку для дітонародження (21–35 років для жінок і 21-40 для чоловіків). З віком жінок пов'язаний високий ризик хромосомної патології (у дуже молодих матерів і старше 35 років), а з віком батька — ризик нових генних мутацій. При плануванні народження 2–3 дітей цього вікового періоду достатньо для більшості сімей.

— Відмова від дітонародження у разі високого ризику спадкової патології (за відсутності надійних методів допологової діагностики, лікування, адаптації і реабілітації хворих).

— Відмова від близькосторіднених браків. Для батьків-неродичів загальний ризик народження хворої дитини із спадковою і природженою патологією становить 5,5 %. Якщо батьки — двоюрідні брат і сестра, то генетичний ризик подвоюється. При близькосторіднених браках підвищується ризик народження дітей з рецесивними захворюваннями.

3) Медико-генетичне консультування сімей, які мають хвору дитину (ретроспективне) або до дітонародження (проспективне).

4) Преконцепційна профілактика спадкових хвороб — створення оптимальних умов для гаметогенезу, запліднення і перших етапів ембріонального розвитку.

5) Використання методів діагностики спадкової патології в системі сучасних репродуктивних технологій (генетичне тестування донорів сперми, овоцитів, що використовується для штучного запліднення, доїмплантаційна діагностика спадкової патології при екстракорпоральному заплідненні та ін.).

Основні напрями вторинної профілактики

1) Пренатальна діагностика.

2) Переривання вагітності у випадку, якщо у плода діагностовано спадкову патологію, що призводить до тяжкої інвалідизації, ранньої смерті, для якої не розроблені ефективні методи лікування. Переривання вагітності можливе тільки у встановлені терміни і з відома жінки.

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

Генетичний моніторинг — це систематичне стеження за темпами мутаційного процесу в популяціях людини. Включає аналіз рівня забрудненості навколишнього середовища мутагенами, а також систематичне стеження за динамікою частоти і спектра спадкової патології.

Поняття про медико-генетичне консультування. Це один із видів спеціалізованої медичної допомоги населенню, основною метою якого є попередження народження дітей із спадковою патологією і природженими вадами розвитку.

Термін «медико-генетична консультація» визначає два поняття:

- 1) структурні підрозділи в якій-небудь ланці охорони здоров'я;
- 2) консультація лікаря-генетика як лікарський висновок.

Організація медико-генетичної допомоги населенню України

Медико-генетична допомога населенню України надається фахівцями міжрайонних медико-генетичних кабінетів/консультацій (ММГК), медико-генетичних консультацій центрів планування сім'ї та репродукції людини, обласних медико-генетичних центрів/консультацій (ОМГК), спеціалізованих медико-генетичних центрів (СМГЦ), Українського наукового центру медичної генетики, Львівського НДІ спадкової патології, а також клінічних НДІ МОЗ України і АН України, вищих медичних навчальних закладів. Керує роботою цієї служби Координаційна Рада з медичної генетики при Міністерстві охорони здоров'я України і головний фахівець МЗ України.

Завдання і етапи медико-генетичного консультування

Медико-генетичне консультування — один із видів спеціалізованої медичної допомоги населенню, спрямованої головним чином на попередження появи в сім'ї хворих із спадковою патологією. Медико-генетичне консультування, за визначенням робочого комітету Американського товариства з генетики людини (1974), є «...комунікативний

процес, пов'язаний з рішенням проблем, що відносяться до появи або ризику появи спадкового захворювання в сім'ї. Цей процес полягає в спробі одного або кількох фахівців: 1) пояснити пацієнту або сім'ї діагноз, тип успадкування, основні прояви, перебіг і доступне лікування спадкового захворювання; 2) допомогти сім'ї ухвалити певне рішення щодо репродуктивної поведінки з урахуванням величини повторного ризику і обрати низку дій відповідно до цього рішення, враховуючи ступінь ризику і сімейні цілі; 3) допомогти тому, хто звернувся, краще адаптуватися до наявності хворого в сім'ї і ризику повторення цієї хвороби».

Особливістю медико-генетичного консультування є те, що об'єктом дослідження є не окрема людина, а сім'я в цілому.

Показаннями для медико-генетичного консультування є:

- 1) вік вагітної до 18 років і більш ніж 35, вік батька 40 і більше;
- 2) встановлена або підозрювана спадкова хвороба в сім'ї в широкому значенні слова (народження дитини з природженою вадою розвитку; затримка фізичного розвитку і розумова відсталість у дитини; повторні спонтанні аборти, викидні, мертвонародження; виявлення патології в ході програм просвіщення);
- 3) кровноспоріднені шлюби;
- 4) вплив на вагітну відомих або можливих тератогенів у перші 3 міс вагітності;
- 5) неблагополучний перебіг вагітності.

Суть генетичного прогнозу полягає в оцінці вірогідності появи спадкової патології у майбутніх або вже народжених дітей. Консультації щодо прогнозу здоров'я потомства можна розділити на дві групи: 1) проспективне консультування — ризик народження хворої дитини визначається до настання вагітності; 2) ретроспективне консультування — це консультування після народження хворої дитини в сім'ї щодо здоров'я майбутніх дітей.

Основні задачі медико-генетичного консультування:

- Встановлення точного діагнозу спадкового захворювання.
- Визначення типу спадкування захворювання в даній сім'ї.
- Розрахунок ризику повторення хвороби в сім'ї.
- Визначення найефективнішого способу профілактики.
- Пояснення тим, що звернулися, значення зібраної і проаналізованої інформації, медико-генетичного прогнозу і методів профілактики.

Перший етап медико-генетичного консультування — уточнення діагнозу спадкового захворювання за допомогою генетичних методів і визначення типу успадкування захворювання в даній сім'ї. Для уточнення діагнозу використовують портретну діагностику, клініко-генеалогічний, цитогенетичний, спеціальні біохімічні методи і методи ДНК-діагностики.

Для встановлення типу спадкування сімейної патології генетик складає родовід сім'ї. Вона повинна містити інформацію не менше ніж про три покоління. Важливо пам'ятати, що спадкове захворювання може бути результатом нової мутації. Детальне складання родоводу дозволяє встановити генотипи деяких родичів.

Другий етап — розрахунок генетичного ризику. Генетичний ризик — це вірогідність появи певної спадкової патології у того, що звернувся за консультацією, у його нащадків або найближчих родичів.

Третій етап — оцінка генетичного ризику. В цілому, якщо ризик народження хворої дитини не перевищує 5 %, то його вважають низьким. Низький генетичний ризик не вважається протипоказанням до дітонародження в даній сім'ї. Ризик від 6 до 20 % прийнято вважати середнім. В цьому випадку рекомендації щодо планування подальших вагітностей залежать не тільки від величини ризику, але й від тяжкості медичних і соціальних наслідків конкретного спадкового захворювання, а також від можливості пренатальної діагностики. Якщо генетичний ризик перевищує 20 %, то його розцінюють як високий і за відсутності методів пренатальної діагностики відповідної патології подальше дітонародження в даній сім'ї не рекомендується.

Четвертий завершальний етап — висновок медико-генетичного консультування і поради батькам. Вони стосуються прогнозу народження здорового потомства і можливості дітонародження. При поясненні ризику лікар повинен не тільки повідомити сім'ї конкретну оцінку, але й пояснити значення різних додаткових факторів (тяжкість, можливість лікування, пренатальна діагностика та ін.). Форма спілкування тих, хто консультується, і лікаря-генетика може бути директивною (порада) або не директивною (інформація про природу захворювання). Але у будь-якому випадку завдання лікаря полягає в наданні допомоги сім'ї при ухваленні правильного рішення щодо репродуктивної поведінки (дітонародження).

При медико-генетичному консультуванні перед лікарем-генетиком постають не тільки чисто медичні, але й морально-етичні проблеми. У будь-якій сім'ї народження дитини із спадковим захворюванням або природженою вадою розвитку є великою психологічною травмою. У подружжя виникає почуття провини за те, що сталося, комплекс неповноцінності. У деяких випадків постає питання про можливість 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 виникла в сім'ї. Бесіда лікаря-генетика з подружжям може допомогти їм адаптуватися до ситуації, зняти почуття провини і тим самим підготувати до подальших дій.

Пренатальна діагностика

Класифікація методів пренатальної діагностики

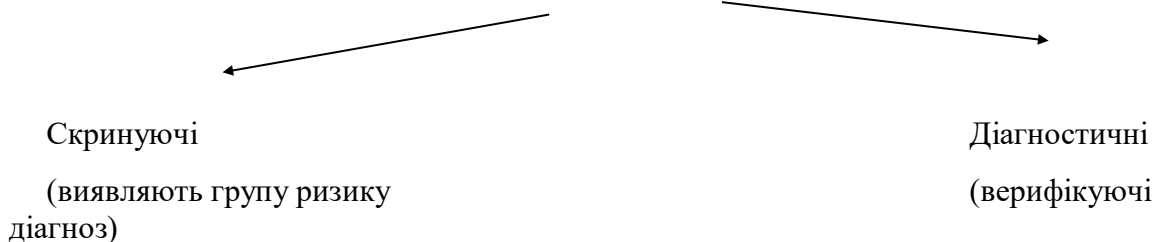
Пренатальна діагностика — це діагностика спадкових захворювань і природжених вад розвитку у період вагітності. Методи пренатальної діагностики:

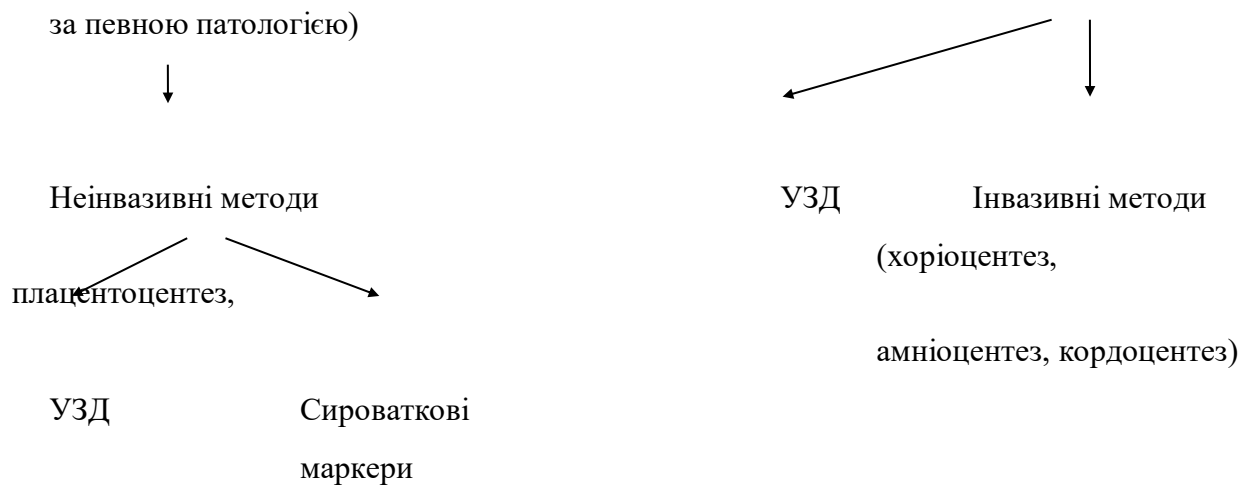
а) неінвазивні — УЗД, визначення в сироватці крові вагітної речовин, які дістали назву сироваткових маркерів матері: β -фракції хоріонічного гонадотропіну (β ХГ), білка РАРР-А, альфа-фетопротейну (АФП), загального хоріонічного гонадотропіну (ХГТ), незв'язаного естріолу.

б) інвазивні (біопсія хоріона, амніоцентез, плацентоцентез, кордоцентез).

Методи пренатальної діагностики підрозділяють також на просіваючі, або скринуючі (УЗД, сироваткові маркери) і діагностичні (УЗД, інвазивні методи).

Методи пренатальної діагностики





Неінвазивні методи

Сироваткові маркери матері. .

Найважливішими сироватковими маркерами є альфа-фетопротейн (АФП), β -фракція хоріонічного гонадотропіну (β -ХГ), хоріонічний гонадотропін людини (ХГЧ), білок РАРР-А, незв'язаний естріол (НЕ) та ін.

Для діагностики використовуються імуноферментні методи. Відхилення рівня білка від норми виражають зазвичай через кратність медіані. Ця одиниця називається МоМ (multiple of medians). МоМ одержують шляхом ділення величини показника ХГЧ, АФП, РАРР-А, НЕ, зареєстрованого при дослідженні, на медіану — середню величину нормального рівня білка при даному терміні вагітності. Нормальні показники цих сироваткових маркерів при термінах, інформативних для пренатальної діагностики, знаходяться в межах 0,5–2 МоМ. Емпірично встановлено, що при показниках маркерних сироваткових білків, що виходять за ці межі (у менший або більший бік), вагітні мають бути віднесені до групи ризику за певною патологією.

Альфа-фетопротейн (АФП)

Використовують у II триместрі вагітності.

Зміна вмісту АФП у сироватці крові вагітної при різних патологічних станах у плода

Концентрація АФП	Патологічні стани

Вміст АФП підвищений	Вади нервової трубки (аненцефалія, відкрита спинномозкова грижа, черепно-мозкова грижа) Дефекти передньої черевної стінки (гастрошизис, омфалоцеле) Атрезія стравоходу і/або дванадцятипалої кишки Вади нирок (природжений нефроз фінського типу, полікістоз нирок, агенезія нирок) Крижово-куприкова тератома Широке ураження шкіри (бульозний епідермоліз) Синдром Шерешевського — Тернера Несприятлива акушерська ситуація (загроза переривання вагітності і спонтанного аборт, патологія плаценти, гіпотрофія плода, внутрішньоутробна загибель плода) Багатоплідна вагітність
Вміст АФП знижений	Синдром Дауна Делеція хромосоми 18 Синдром Клайнфельтера

Звернути увагу на збільшення при вадах нервової трубки і зниження при хромосомній патології.

У жінок поза вагітністю і у чоловіків рівень АФП у крові істотно підвищується при первинному раку печінки, пухлинах ембріонального походження, у чоловіків також при пухлині яєчка.

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЧ, ХГТ, ХГ, hCG)

Білок визначається в сироватці крові вагітної з 10–12-го дня вагітності. При нормальному перебігу вагітності ХГЧ з'являється в сечі на 5-ту–7-му добу після зачаття. Дослідження рівня ХГЧ є точним показником вагітності вже при терміні 2–3 тиж.

Для оцінки стану плода вміст β -ХГЧ досліджують в I триместрі вагітності (у 10–14 тиж.), в II триместрі вагітності визначається загальна фракція ХГЧ в терміні 15–20 тиж (паралельно з АФП та іншими маркерами). Підвищення ХГЧ характерне для синдрому Дауна у плода, поліплоїдії та для інших патологічних станів.. Як і у разі АФП, зміна концентрації ХГЧ дозволяє відібрати групу вагітних для наступної інвазивної діагностики.

Зміна вмісту ХГЧ у сироватці крові вагітної при різних патологічних станах у плода

Концентрація ХГЧ	Патологічні стани
Вміст ХГЧ підвищений	Синдром Дауна, поліплоїдія у плода Багатоплідність Резус-конфлікт Міхуровий занос

Вміст ХГЧ знижений	Синдром Едвардса Позаматкова вагітність Загроза переривання вагітності Фетоплацентарна недостатність
--------------------	---

Некон'югований естріол (НЕ, uE3) — основний естроген, продукований плацентою. Зниження **uE3** характерне для синдрому Дауна, аненцефалії, гіпоплазії надниркових залоз плода, фетоплацентарної недостатності. Визначається в другому триместрі вагітності (15–20 тиж) паралельно з АФП і ХГЧ («потрійний тест», або «біохімічний скринінг на синдром Дауна»).

Білок РАРР-А (протеїн, асоційований з вагітністю — pregnancy-associated plasma protein A). РАРР-А використовується для ранньої пренатальної діагностики синдрому Дауна та інших хромосомних синдромів в І триместрі вагітності (паралель з визначенням β-фракції хоріонічного гонадотропіну — βХГ і УЗД). Дослідження проводяться в терміні 10–14 тиж. **Істотне зниження концентрації білка РАРР-А характерне для синдрому Дауна, Едвардса, Патау, трисомії по хромосомі 22.** При синдромі Шерешевського — Тернера й інших анеуплоїдіях за статевими хромосомами також спостерігається зниження рівня РАРР-А, але менш виражене.

Ультразвукове сканування

УЗД дозволяє виявити як природжені вади розвитку, так і функціональний стан плода та його провізорних органів (плаценти, пуповини, оболонок). **УЗД можна проводити з 6–8 тиж і до кінця вагітності. УЗД може застосовуватися як скринінговий і як уточнюючий метод.** Для масового скринінгу спадкових захворювань і вад розвитку запропоновано терміни вагітності 10–14 тиж, 18–22 тиж і 24–26 тиж. За показаннями дослідження можуть проводитися в інші терміни.

У 10–14 тиж встановлюють точний термін вагітності, кількість плодів. Проводиться також скринінг синдрому Дауна та іншої хромосомної патології. Високо специфічним УЗД-маркером хромосомної патології плода в І триместрі є вимірювання ширини комірцевого простору плода. Комірцевий простір визначається як анехогенна зона між шкірою і м'якими тканинами, що оточують хребет у ділянці шиї. Збільшення ширини комірцевого простору плода більше 2,5 мм є симптомом синдрому Дауна та інших хромосомних трисомій, моносомії Х і поліплоїдії і служить показанням до інвазивної діагностики. Воно спостерігається тільки у 5 % плодів з нормальним каріотипом. Другий УЗД-маркер І триместру — кісточка носа у плода, відсутність якої також вказує на високий ризик хромосомної патології.

До 18–22 тиж вагітності вже сформовані всі органи і можуть бути виявлені багато вад опорно-рухового апарату, серця, відсутність передньої черевної стінки, вади головного мозку, *spina bifida* та ін. Описано різноманітні маркери хромосомних синдромів. Так, при синдромі Дауна у плода часто виявляються стовщена шийна складка (більше 5 мм), внутрішньоутробна затримка розвитку плода, помірний гідронефроз, укорочення стегнової кістки, гіперехогенний кишечник і вади серця. Інші симптоми хромосомної патології — зміни провізорних органів (зокрема, плаценти), кількості амніотичної рідини, різні вади розвитку. В цілому за допомогою ретельно проведеного УЗД у 20 тиж можна виявити до 20 % плодів з хромосомною патологією і до 40 % плодів з трисомією по 21 хромосомі.

УЗД дозволяє діагностувати до 80–86 % усіх вад розвитку.

Комплексна програма пренатальної діагностики природжених вад розвитку і хромосомних синдромів. Пренатальний скринінг

Для скринінгу спадкової патології у період вагітності використовуються неінвазивні методи. Найефективнішим є поєднання сироваткових маркерів і УЗД. Сьогодні проводиться масовий пренатальний скринінг:

- 1) синдрому Дауна й іншої хромосомної патології;
- 2) вад нервової трубки;
- 3) інших природжених вад розвитку.

Для жінок, які стали на облік в першому триместрі вагітності, проводиться двоетапна пренатальна діагностика.

Перший етап — 10–14 тиж — аналіз маркерів РАРР-А і β -ХГ, УЗД (визначення товщини комірцевого простору і візуалізація кісточок носа). Проводиться з метою скринінгу плодів з синдромом Дауна та іншими хромосомними синдромами. У цьому терміні можуть бути виявлені до 87 % плодів з хромосомною патологією. Діагностують також деякі вади розвитку.

Для синдрому Дауна та іншої хромосомної патології характерне збільшення товщини комірцевого простору, відсутність кісточки носа, зниження концентрації білка РАРР-А і підвищення β ХГТ. Отримання позитивних результатів дозволяє зарахувати вагітну до групи ризику за хромосомною патологією, що потребує уточнення діагнозу (інвазивні методи з подальшим каріотипуванням клітин плода).

Другий етап — 15–20 тиж — аналіз АФП (кращий 16-й тиждень), УЗД. Основна мета — діагностика вад нервової трубки та інших вад розвитку. Підвищення концентрації АФП характерне для вад нервової трубки, зниження — для хромосомної патології. При УЗД можуть бути виявлені природжені вади розвитку і симптоми хромосомної патології. Для уточнення діагнозу хромосомної патології необхідна інвазивна діагностика з подальшим каріотипуванням. Для уточнення діагнозу природженої вади проводиться повторне детальне УЗД-дослідження плода.

Для жінок, які стали на облік в другому триместрі — одноетапна діагностика — аналіз АФП і ХГЧ в 15–20 тиж вагітності. У ці терміни проводиться також УЗД. Мета дослідження — діагностика синдрому Дауна та іншої хромосомної патології, вад нервової трубки й інших вад розвитку. Ефективність діагностики хромосомної патології в другому триместрі — 60–70 %.

У деяких країнах в цьому терміні визначаються три сироваткові маркери — АФП, ХГЧ, НЕ (так званий «потрійний тест»).

Зміна сироваткових маркерів (потрійний тест)

при синдромах Дауна і Едвардса у плода

Хромосомні синдроми	Альфа-фетопротейн (АФП)	Незв'язаний естріол (НЕ)	Хоріонічний гонадотропін (ХГЧ)
Синдром Дауна	Понижений	Знижений	Підвищений
Синдром Едвардса	Понижений	Знижений	Знижений

Може визначатися інгібін А, концентрація якого підвищується в сироватці крові вагітної при синдромі Дауна. У сукупності з АФП, ХГЧ, НЕ він є найбільш інформативним «квадратичним тестом». Квадратичний тест проводиться в ті ж терміни, що і потрійний тест. Ефективність виявлення синдрому Дауна підвищується до 75 %.

Специфічним для вад нервової трубки є підвищення АФП. У цьому терміні вади нервової трубки можуть бути діагностовані при УЗД.

Інвазивні методи

Показання до інвазивної пренатальної діагностики

1. Вік вагітної – до 18 та після 35 років.
2. Наявність і сім'ї дитини (плода) з хромосомною хворобою або множинними вадами розвитку. У разі, якщо каріотипи батьків нормальні можлива така ж тактика як у п. 1.
3. Наявність у батьків хромосомної патології, хромосомної перебудови.
4. Результати біохімічного і УЗД-скринінгу, що припускають хромосомну хворобу у плода.

5. Високий ризик народження дитини з моногенною хворобою за результатами медико-генетичного консультування або просіваючих програм виявлення гетерозиготного носійства, якщо ген захворювання картований і можлива молекулярно-генетична діагностика).

6. Уточнення діагнозу природжених вад розвитку (наприклад, для уточнення діагнозу вади нервової трубки проводиться амніоцентез з подальшим визначенням концентрації АФП в амніотичній рідині).

8. Діагностика інфекції плода, імунологічної несумісності матері і плода.

8. Застосування жінкою або її чоловіком фармакологічних препаратів цитостатичної дії або опромінення одного з подружжя незадовго до настання вагітності. Підвищений ризик хромосомної патології.

Протипоказання: 1) інфекції статевих шляхів; 2) загроза переривання вагітності; 3) гострі інфекційні захворювання; 3) міома матки великих розмірів.

Біопсія хоріона — отримання тканини хоріона. Рекомендують проводити при терміні вагітності 10–14 тиж. Ускладнення (ризик переривання вагітності) становить 2,5–3 %.

Плацентоцентез — отримання тканини плаценти, проводиться з 14-го тижня.

Амніоцентез — отримання навколоплідної рідини, в якій знаходяться злушені клітини плода і амніона. Ранній амніоцентез проводиться на 13–14-му тижні, пізній — зазвичай на 16–20-му (краще на 16-му). Ускладнення в 0,5–1 %.

Кордоцентез — взяття крові з пуповини під контролем УЗД через передню черевну стінку. Проводиться з 20-го тижня вагітності. Ускладнення не перевищують 2 %. Кров досліджують за допомогою цитогенетичних, молекулярно-генетичних і біохімічних методів. Кордоцентез використовується для діагностики гематологічних спадкових хвороб (гемоглобінопатії, коагулопатії, тромбоцитопенії), імунодефіцитів, внутрішньоутробних інфекцій, імунологічної несумісності матері і плода, внутрішньоутробної генотерапії.

Фетоскопія — огляд плода за допомогою ендоскопічної техніки. Проводиться на 18–23-му тижні. Ускладнення становлять 7–8 %. Після впровадження УЗД метод практично не використовується, оскільки всі вади, які можна побачити за допомогою ендоскопічної техніки, добре діагностуються при ультразвуковому скануванні.

Біопсія тканин плода — біопсія шкіри плода або м'язів під контролем УЗД. Проводиться в другому триместрі вагітності для діагностики хвороб шкіри (іхтіоз, епідермоліз) і м'язової дистрофії Дюшенна. Одержаний матеріал вивчають за допомогою цитологічних, цитохімічних, імуофлюоресцентних методів.

Сучасний неінвазивний метод — дослідження неклітинної ДНК плода в плазмі крові вагітної. Використовують з 9 -10 тиж. Вагітності. В крові вагітної циркулює неклітинна ДНК плода. Джерелом є плацента (звільнюється при апоптозі клітин плаценти). До 10-13% неклітинної ДНК в крові вагітної — це ДНК плода. Використовують для діагностики синдрому Дауна і інших анеупloidії. Дослідження проводять за допомогою **методів ДНК-аналізу**.

Проблеми, які виникають при інвазивній пренатальній діагностиці

При інвазивній пренатальній діагностиці можуть виникати проблеми, пов'язані з отриманням культури клітин. У деяких випадках при інвазивній пренатальній діагностиці не вдається одержати достатню кількість клітин для подальшого дослідження або неможливо одержати культуру цих клітин. Вірогідність таких ускладнень, як правило, не перевищує 1 %.

Можуть виникнути проблеми, пов'язані з інтерпретацією результатів. При хоріоцентезі й плацентоцентезі може бути діагностований мозаїцизм. Це може свідчити про мозаїчну форму хромосомної хвороби у плода, але у деяких випадках мозаїцизм обумовлений

іншими причинами. Він може бути наслідком контамінації тканини клітинами матері, мозаїцизмом тільки в плодових оболонках (у зародкових оболонках мозаїцизм виникає частіше, ніж в клітинах ембріона, і може не мати ніяких наслідків для організму, що розвивається). Консультація подружньої пари в цих ситуаціях надзвичайно складна.

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ В СИСТЕМІ СУЧАСНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Доїмплантаційна (преїмплантаційна) діагностика.

Суть методу полягає в такому. Після стимуляції ХГЧ гіперовуляції у жінок одержують кілька овоцитів, проводять запліднення *in vitro* (екстракорпоральне запліднення). На 3-й день у ембріонів на стадії 5–8 клітин за допомогою мікроманіпулятора відділяють бластомер. Бластомер досліджують за допомогою FISH або ПЛР. У подальшому імплантуються генетично повноцінні ембріони. Імплантуються тільки генетично повноцінні ембріони.

Генетичні дослідження донорів овоцитів і сперми, яка використовується для штучного запліднення. Сьогодні вважають за доцільне проведення тестування донорів сперми на гетерозиготне носійство генів найбільш поширеніших моногенних захворювань. До таких захворювань належать муковісцидоз, фенілкетонурія, спінальна аміотрофія (хвороба Вердніга — Гофмана), адреногенітальний синдром. Доцільне також виявлення мутації в гені Sx26, що є причиною більше половини випадків спадкової несиндромальної глухоти.

Пренатальне лікування деяких спадкових захворювань і вад розвитку

При діафрагмальній грижі, деяких вадах сечовидільної системи, тератомах, кістах легенів описано випадки успішного хірургічного лікування плодів (операція на відкритій або, якщо це можливо, на закритій матці — аспірація голкою).

Проводиться пренатальне лікування вірильної форми адрено-генітального синдрому. Вагітним, у яких визначено високий генетичний ризик народження дитини з цією патологією, з 4–5 міс ембріонального розвитку призначають невеликі дози дексаметазону. Дексаметазон пригнічує секрецію андрогенів ембріональними наднирковими залозами і запобігає гіперплазії надниркових залоз.

Сьогодні формується нова клінічна дисципліна — фетологія (лат. *fetus* — плід), що займається вивченням плода як пацієнта. Завданням цієї галузі медицини, що передую неонатології, повинне стати вивчення людини протягом всього її внутрішньоутробного періоду життя, дослідження етіології і патогенезу різних патологічних станів, діагностика і лікування цих патологічних станів.

МАСОВИЙ СКРИНІНГ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Масовий скринінг новонароджених (неонатальний скринінг) — це масове обстеження всіх новонароджених з метою раннього виявлення на доклінічній стадії захворювання, для якого розроблені методи профілактичного лікування. Раннє лікування запобігає розвитку клінічних ознак хвороби.

Основні вимоги до скринінгових програм для масового неонатального скринінгу:

1. Частота захворювання в популяції 1:10 000 (іноді скринуються менш поширені 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 високо чутливими (не повинні давати хибнонегативних результатів), специфічними (допускається невеликий відсоток хибнопозитивних результатів), економічними; біологічний матеріал для діагностики має бути доступним. У більшості програм досліджують кров.
5. Витрати на скринінг-програми не повинні перевищувати витрат на лікування і утримання даної категорії хворих.

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.

В Україні проводиться масовий скринінг новонароджених на фенілкетонурію, гіпотиреоз, муковісцидоз і адрено-генітальний синдром. З урахуванням частоти, ефективності профілактичного лікування, економічної значущості патології вважають за доцільне також проведення масового неонатального скринінгу природженого гіпотиреозу.

Скринінг на фенілкетонурію. На 3-тю–5-ту добу у новонароджених беруть кров на спеціальний хроматографічний або фільтрувальний папір (картки Гатрі). Кров висушують, зразок пересилають в лабораторію, що займається скринінговими дослідженнями. Одна і та ж картка з плямами крові може використовуватися для скринінгу багатьох спадкових захворювань. Для скринінгу можуть використовувати флюориметричний метод.

Флюориметричний метод — папір з кров'ю вміщують в спеціальний розчин і додають барвник нінгідрин. Нінгідрин з фенілаланіном дає бузкове забарвлення. Інтенсивність забарвлення залежить від кількості фенілаланіну і визначається за допомогою спеціального приладу — флюороскана. Цей метод є кількісним, найточнішим, дозволяє визначити концентрацію фенілаланіну. Метод використовується в більшості лабораторій.

У випадку позитивного результату проводиться уточнююча біохімічна діагностика. Деякі форми гіперфенілаланінемії перебігають доброякісно і не потребують лікування.

Природжений гіпотиреоз. Скринінг ґрунтується на визначенні вмісту в крові тироксину (у хворих знижений) або тиреотропного гормону (ТТГ — збільшений) у висушеній плямі крові на фільтрувальному папері. Для діагностики можуть використовуватися радіоімунні або імуноферментні (імунофлюоресцентні методи). Через технічні та економічні причини імуноферментним методам віддається перевага.

Адрено-генітальний синдром (природжена гіперплазія надниркових залоз). Найчастішою причиною є мутація гена, що кодує фермент 21-гідроксилазу. Метод скринінгу ґрунтується на виявленні збільшення вмісту 17- α -оксипрогестерону у висушеній плямі крові на фільтрувальному папері. Розроблено радіоімунні та імуноферментні (переважні) методи.

Для скринінгу *галактоземії* використовується мікробіологічний або біохімічний тести, які визначають вміст галактози в крові.

Скринінг *муковісцидозу* ґрунтується на визначенні високого вмісту імунореактивного трипсину в крові.

Слід пам'ятати, що процедура скринінгу не забезпечує остаточного діагнозу, оскільки для скринінгу використовуються високочутливі реакції, які в деяких випадках можуть давати хибнопозитивні реакції. Необхідно провести другий етап — повторне обстеження і підтвердження діагнозу.