

*Н. В. Авраменко, О. А. Нікіфоров, О. О. Ломейко*  
*Запорізький державний медичний університет*

## СПАДКОВІ ТА ВРОДЖЕНІ ХВОРОБИ: СУЧАСНІ АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ ТА ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Вимушений постійний контакт з підвищеними концентраціями шкідливих фізичних і клінічних агентів, що мають мутагенну і тератогенну активність, призводять до порушення нормального функціонування як організму в цілому, так і окремих органів, тканин, клітин та до збільшення частоти вроджених вад розвитку, самовільних викиднів, спадкових хвороб. Проведення профілактичних заходів за допомогою медико-генетичного консультування – це єдина можливість зменшити медичний і соціальний «вантаж» спадкової та вродженої патології. Для зниження ризику народження хворих дітей доцільно проводити передконцепційну профілактику. До теперішнього часу, існуючий протокол скринінгу вагітних включає визначення білкових маркерів материнського походження разом з даними ультразвукового дослідження. Особливе місце в пренатальній діагностиці займає ультразвукове дослідження.

Існують три рівні профілактики спадкових хвороб: первинна, вторинна та третинна.

Розуміння можливостей в запобіганні народження дитини з вродженою та спадковою патологією, налаштування сім'ї на профілактичні заходи буде сприяти зменшенню народження хворих дітей.

**Ключові слова:** спадкові хвороби, вроджені хвороби, медико-генетичне консультування, пренатальна діагностика.

Динаміка змін екології нашої планети викликає обґрунтовану тривогу. Середовище проживання людини все більше наповнюється шкідливими факторами фізичної, хімічної та біологічної природи. У світі виробляється понад півмільйона різних синтетичних хімічних продуктів. Багато з них мають мутагенну і тератогенну активність. Мутагенні агенти сприяють порушенню генотипу людини, впливають на нормальне формування ембріонів. Більшість мутагенів при впливі самих незначних доз викликають неминучий кумулятивний ефект індукованого мутагенезу [5]. Вимушений постійний контакт з підвищеними концентраціями шкідливих фізичних і хімічних агентів призводить до порушення нормального функціонування як організму в цілому, так і окремих органів, тканин, клітин. Патологічні процеси зачіпають молекулярний рівень діяльності клітини, і що особливо важливо, її генетичний апарат. У разі пошкодження статевих клітин виникає неминуче збільшення частоти вроджених вад розвитку (ВВР), самовільних абортів (СА), спадкових хвороб, а як наслідок цього – зростання непрацездатності, захворюваності, інвалідності, смертності, зменшення середньої тривалості життя [5, 6].

Про генетику та спадкову патологію згадують лише тоді, коли спостерігаються у дитини симптоми, які не вдається підвести під діагноз, добре відомої патології [4, 5].

Спадковими називають захворювання, причи-

ною яких є хромосомні або генні мутації. Залежно від характеру мутацій виділяють моногенні, спадкові, хромосомні, мітохондріальні та мультифакторіальні хвороби. Від спадкових слід відрізняти вроджені хвороби, які обумовлені внутрішньоутробними ушкодженнями, або впливом інших факторів на плід під час вагітності.

Етіологічними факторами спадкових хвороб є мутації (зміни) спадкового матеріалу. Спадкові хвороби, основою яких є хромосомні (порушення структури хромосом) або геномні (порушення кількості хромосом) мутації призводять до розвитку хромосомних хвороб. Внутрішньоутробна загибель ембріонів і плодів, наявність вроджених вад розвитку та інші клінічні прояви свідчать про порушення збалансованості набору генів та розвитку хромосомних хвороб [10]. Відомо близько 1000 типів хромосомних порушень, виявлених у людини. Успадкування хромосомних захворювань поодинокі, в основному це випадкове виникнення нової мутації. Так 5% людей є носіями хромосомних хвороб, а прояви їх різноманітні.

Генні хвороби – це велика група захворювань, що виникає в результаті пошкодження ДНК на рівні гена. Термін вживається відносно моногенних захворювань, на відміну від більш широкої групи – спадкових захворювань. Особливістю генних (як і взагалі всіх спадкових) хвороб є їх гетерогенність. Це означає, що один і той ж фенотипічний прояв хвороби може бути обумовлений

мутаціями в різних генах або різними мутаціями всередині одного гену [5].

Вроджені вади розвитку – стійкі морфологічні зміни органів або систем, які виникають внутрішньоутробно або (багато рідше) після народження дитини як наслідок порушення подальшого формування органу. Малі аномалії розвитку (МАР) являють собою порушення, що істотно не впливають на функцію органу і не потребують хірургічної корекції [5].

Залежно від рівня ураження спадкових структур виділяють генні, хромосомні і геномні мутації. Генні мутації пов'язані зі зміною структури окремих генів. Хромосомні мутації – аномалії хромосом (транслокації, делеції, дуплікації, інверсії), які рееструються в світловому мікроскопі. Геномні мутації – зміни кількості хромосом (анеуплоїдії), що виникають як результат порушення механізму розподілу хромосом або сестринських хроматид. Хромосомні аномалії у багатьох випадках призводять до загибелі плоду і спонтанного переривання вагітності в перші 28 тижнів внутрішньоутробного розвитку [5].

Мутації в людини виникають постійно як у процесі звичайних фізіологічних функцій організму (спонтанний, природний мутагенез, обумовлений продуктами метаболізму клітин, впливом природного радіаційного фону, помилками реплікації, залежать від генотипу, від властивостей самого гена, фізіологічного стану організму, коливань факторів зовнішнього середовища), так і в результаті додаткових впливів на спадковий апарат фізичних, хімічних, біологічних факторів (індукований мутагенез) [5, 7, 13, 14].

### Профілактика вроджених та спадкових хвороб

Соціально-економічний процес спричинив за собою принципову зміну репродуктивної поведінки людини. В останні сто років все рідше зустрічаються багатодітні сім'ї. Протягом репродуктивного періоду в житті жінки тільки одна або дві вагітності закінчуються пологамі. При цьому досить часто вагітність настає після 30 років. В даний час ця вагітність настає після застосування різних допоміжних репродуктивних технологій (стимуляції овуляції, ЕКЗ та ін.), що створює додаткові умови для збереження в популяції передумов спадковим і вродженим захворюванням. Нові умови потребують створення і нових підходів щодо оцінки стану вагітної та плоду. Відповіддю на ці вимоги стало створення системи передконцепційної профілактики, пренатальної діагностики і поняття «плід як пацієнт».

Єдина можливість зменшити медичний і соціальний «вантаж» цієї патології – проведення профілактичних заходів за допомогою медико-генетичного консультування.

### Профілактика вроджених та спадкових хвороб

Мета консультації лікаря-генетика – встановлення ризику народження дитини з вродженою або спадковою патологією і надання допомоги сім'ї у прийнятті рішення про дітонародження [5, 14, 15].

Розрізняють два види медико-генетичного консультування: проспективне (попереднє), ретроспективне (поточне).

**Проспективне медико-генетичне консультування** проводиться до планування зачаття або в ранні терміни вагітності при наявності ризику народження хворої дитини (вік майбутньої матері більше 35 років, кровноспоріднений шлюб та ін.), а також в сім'ях, де раніше не було хворих дітей.

**Ретроспективне медико-генетичне консультування** проводиться в сім'ях, де вже народилася хвора дитина, для встановлення ступеню ризику спадкової патології у наступних дітей.

В ідеалі кожна подружня пара повинна проконсультуватися у лікаря-генетика до планування народження дітей. Стимулом для ухвалення самостійного рішення про необхідність медико-генетичного консультування повинні стати почуття відповідальності за здоров'я майбутньої дитини та знання власного родоvodu [5, 14].

**Медико-генетичне консультування обов'язкове:** при народженні в сім'ї дитини зі спадковим захворюванням або вродженою вагою розвитку; при наявності вродженої чи спадкової патології у одного з подружжя або у найближчих родичів; при кровноспоріднених шлюбах; при плануванні першої вагітності у жінки віком після 35 років; при повторних мимовільних викиднях; при впливі в ранніх термінах вагітності іонізуючих випромінювань (професійні шкідливості, рентгенологічне дослідження) [5].

Під генетичним ризиком розуміють ймовірність прояву у потомства спадково обумовленої патології. **Ризик вище 20% вважається високим** [5, 7].

Під час планування та прогнозування потомства використовуються наступні методи медико-генетичного обстеження пацієнта та його родичів: клініко-генеалогічний; цитогенетичний; біохімічний; імунологічний; молекулярно-генетичний (ДНК-аналіз) [5].

### Передконцепційна профілактика

Для зниження ризику народження хворих дітей доцільно проводити так звану передконцепційну профілактику, яка включає: МГК, вивчення родоvodu, визначення каріотипу і антигенів HLA у подружжя; діагностику носійства вірусної та бактеріальної інфекції, лікування за показаннями; виключення професійних шкідливостей; дієто- та вітамінотерапію, прийом фолевої кислоти (до 4 мг на добу).

Передконцепційна профілактика спрямована на забезпечення оптимальних умов для дозрівання зародкових клітин, їх запліднення і утворення зиготи, її імплантації і раннього розвитку плоду [5, 14, 15].

Основними методами пренатальної діагностики є: ультразвукове дослідження; визначення рівня  $\alpha$ -фетопротеїну, естріолу, хоріонічного гонадотропіну і 17-гідроксипрогестерону в сироватці крові матері (в 16–20 тижнів вагітності); амніоцентез в I і II триместрах вагітності; біопсія ворсин хоріону і плаценти; отримання крові та шкіри плоду [2, 11].

До теперішнього часу, існуючий протокол скринінгу вагітних включає визначення білкових маркерів материнського походження разом з даними ультразвукового дослідження. Разом з тим, ряд дослідницьких робіт вказують на визначення вільної ембріональної ДНК в периферійній крові жінки з метою діагностики анеуплоїдій у вагітних як високого, так і низького ризику [2, 4].

На сьогоднішній день «золотим стандартом» в діагностиці анеуплоїдій є каріотипування з одержанням плодового матеріалу методами інвазивної пренатальної діагностики: каріоцентезу між 10-м та 12-м тижнями гестації, або за допомогою плацентоцентеза, амніоцентеза між 14-м та 18-м тижнями гестації [2].

На сучасному етапі запропоновано три математичних моделі пренатального скринінгу хромосомних аномалій з додатковим використанням результатів біохімічного аналізу у II триместрі з метою корекції результатів комбінованого скринінгу I триместру [4].

Інтегрований тест: комплексне дослідження, при якому у всіх пацієнток в I триместрі визначають товщину комірцевого простору (КТП) та асоційованого з вагітністю протеїну-А плазми (РАРР-А), а у II триместрі – рівень альфафетопротеїну (АФП), некон'югованого естріолу, вільної  $\beta$  фракції хоріонічного гонадотропіну людини (f $\beta$ -ХГЛ) та інгібіну А. Після цього аналізують зведені результати, на підставі яких визначеним пацієнткам групи високого ризику проводять амніоцентез у II триместрі [4].

Поетапний послідовний (секвенційний) скринінг включає вимір ТКП, визначення рівня РАРР-А та f $\beta$ -ХГЛ у всіх пацієнток у I триместрі. Особам групи високого ризику пропонують проведення біопсії ворсин хоріона, при цьому у вагітних груп низького і середнього ризику визначають рівні АФП, f $\beta$ -ХГЛ та інгібіну А у II триместрі. Якщо загальний ризик за результатами дослідження у I та II триместрах досягає високого рівня, пацієнткам призначають амніоцентез у II триместрі [4].

Контингентний скринінг має аналогію з поетапним послідовним скринінгом. Проте, біохімічний аналіз у II триместрі проводиться тільки пацієнткам групи середнього ризику після ком-

бінованого скринінгу, що проводився у I триместрі вагітності [4].

### Ультразвукове дослідження

Особливе місце в пренатальній діагностиці займає ультразвукове дослідження. Аналіз вроджених вад розвитку плоду, діагностованих за допомогою ультразвукового дослідження під час вагітності, показав чітку залежність між характером вади розвитку і терміном його виявлення.

Ряд вроджених вад розвитку плоду можна діагностувати за допомогою ультразвукового дослідження вже наприкінці I та початку II триместру вагітності: аненцефалію; голопрозенцефалію; екзенцефалію; лімфангіоми шиї; омфолоцеле; гастрошизис; зрощені плоди; ахондрогенез I типу; аморфний плід при багатоплідній вагітності.

Перше УЗД проводиться на 11–13 тижнях вагітності. У ці терміни оцінюється товщина комірцевого простору та розмір кісток плоду. Крім цього можна виявити грубі дефекти розвитку: ацефалію, аненцефалію, екзенцефалію, аніоцефалію, ахондрогенез I типу, двійню, що зрослася аморфний плід, лімфангіому шиї.

Товщина комірцевого простору від 3 мм і більше – важливий маркер хромосомної патології у плода.

Друге УЗД проводиться на 18–20 тижнях вагітності.

Третє УЗД проводиться в 32–34 тижні з метою виявлення ВВР з пізнім проявом функціональної оцінки стану плоду. На цьому етапі приймається тактика майбутнього розродження.

Сімейний лікар повинен пам'ятати, що існують три рівні профілактики спадкових хвороб: первинна, вторинна та третинна профілактика [5].

### Первинна профілактика

Первинна профілактика вроджених і спадкових хвороб включає заходи, спрямовані на попередження зачаття хворої дитини. Вона реалізується трьома шляхами:

I. Планування дітонародження;

II. Захист середовища проживання людини від додаткових антропогенних забруднювачів (мутагенів і тератогенів);

III. Вітамінізація населення.

Вторинна профілактика вроджених і спадкових хвороб включає заходи, спрямовані на попередження народження хворої дитини. Вона здійснюється за допомогою методів допологової діагностики. Її основна мета – в максимально ранні терміни виявити у плода спадкові хвороби і вади розвитку, що не піддаються лікуванню, і перервати вагітність (за згодою жінки).

Третинна профілактика вроджених і спадкових хвороб включає заходи, спрямовані на попередження прогресування хвороби та роз-

виток ускладнень. Вона стосується переважно спадкових хвороб обміну речовин. До моменту народження дитини у нього є генна мутація, але відсутні клінічні прояви хвороби. На цій стадії важливо виявити захворювання і почати раннє лікування, щоб попередити важкі ушкодження головного мозку і розвиток розумової відсталості. Лікування полягає, як правило, у виключенні з раціону харчування дитини певних продуктів.

Третинна профілактика здійснюється у два етапи:

1) виявлення спадкової патології до розвитку клінічних симптомів (масовий скринінг новонароджених);

2) корекція виявлених порушень (наприклад, призначення спеціальної дієти при фенілкетонури).

кетонури).

Отже, в даний час з'явилися принципово нові підходи до діагностики спадкової патології: ДНК-діагностика, гібридизація нуклеїнових кислот *in situ*, комп'ютерні системи для аналізу хромосом, молекулярна цитогенетична діагностика для ідентифікації хромосомного мозаїцизму, ферментні методи генетики соматичних клітин, моніторинг вроджених вад та ін. [1, 3, 13].

Розуміння сімейними лікарями можливостей в запобіганні народження дитини з вродженою та спадковою патологією, налаштування членів сім'ї на профілактичні заходи основним з яких є своєчасне звернення до акушерів-гінекологів з метою обліку та монітору вагітності, буде сприяти зменшенню народження хворих дітей.

### Список літератури

1. Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология // «Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) в группе женщин высокого риска». – № 4. – 2015. – С. 5–10.
2. Н. К. Тетрашвили, Н. Г. Парсаданян, Н. И. Федорова, Д. Ю. Трофимов, Е. С. Шубина // Акушерство и гинекология // «Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий методом секвенирования внеклеточной ДНК. Современный взгляд на проблему». – № 10. – 2014. – С. 4–7.
3. N. Nelly Kazerouni [et al.] // Репродуктивная эндокринология // «Пренатальный скрининг хромосомных аномалий с использованием тройного маркера», № 2 (16) / май 2014, С. 84–90.
4. Веропотвелян Н. П., Погуляй Ю. С. // Современные тенденции оптимизации модели и стратегии пренатального скрининга хромосомных анеуплоидий // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 10. – С. 56–63.
5. Е. Я. Гречанина, О. В. Ромадина, Е. Н. Бабаджанян, Л. А. Куксова // Методические рекомендации для врачей-курсантов // «Прекоцепционная профилактика врожденных пороков развития и самопроизвольных аборт», Харьков – 1998, 22 с.
6. Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков // «Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей» (путеводитель по клинической генетике). М., «Триада-Х», 2004 г., 560 с.
7. Веропотвелян Н. П., Бондаренко А. А. // «Ультразвуковая пренатальная диагностика правосторонней и двойной дуги аорты (анализ 56 наблюдений)» // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 140–152.
8. Н. В. Батрак [и др.] // «Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе» // Рос. вестн. Акушера-гинеколога. – 2015. – Том 15, № 3. – С. 35–39.
9. Масыкина А. А., Емельянова И. А., Плотко И. С. // «Опыт пренатальной диагностики декстрокардий» // Ультразвуковая и функц. диагностика. – 2014. – № 6. – С. 71–76.
10. Проценко О. М. // «Прогнозування невиношування вагітності на основі оцінки генетичних та гемостазіологічних предикторів» // Акушерство та гінекологія. – К. 2015. – 22 с.
11. Тутченко Т. Н. // «Невынашивание беременности» // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 2. – С. 62–64.
12. Щербина Н. А., Бородай И. С., Салем Насер Альмарадат Муавия // «Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности» // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2015. – Том 5, № 1. – С. 79–80.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2016

**Н. В. Авраменко, О. А. Никифоров, Е. А. Ломейко**  
Запорожский государственный медицинский университет

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ БОЛЕЗНИ: СОВРЕМЕННЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Вынужденный постоянный контакт с повышенными концентрациями вредных физических и химических агентов, имеющих мутагенную и тератогенную активность, приводят к нарушению нормального функционирования как организма в целом, так и отдельных органов, тканей, клеток и к увеличению частоты врожденных пороков развития, самопроизвольных выкидышей, наследственных



болезней. Проведение профилактических мероприятий посредством медико-генетического консультирования – это единственная возможность уменьшить медицинский и социальный «груз» наследственной и врожденной патологии. Для снижения риска рождения больных детей целесообразно проводить предконцепционную профилактику. К настоящему времени, существующий протокол скрининга беременных включает определение белковых маркеров материнского происхождения вместе с данными ультразвукового исследования. Особое место в пренатальной диагностике занимает ультразвуковое исследование.

Существуют три уровня профилактики наследственных болезней: первичная, вторичная и третичная.

Понимание возможностей в предотвращении рождения ребенка с врожденной и наследственной патологией, настройка семьи на профилактические мероприятия будет способствовать уменьшению рождения больных детей.

**Ключевые слова:** наследственные болезни, врожденные болезни, медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика.

*N. V. Avramenko, O. A. Nikiforov, H. A. Lomeyko*  
*Zaporizhzhia State Medical University*

## HEREDITARY AND CONGENITAL DISEASES: CONTEMPORARY ISSUES GENETIC COUNSELING AND PRENATAL DIAGNOSIS

Forced constant contact with elevated concentrations of harmful physical and chemical agents having mutagenic and teratogenic activity, cause disruption of the normal functioning of the organism as a whole and of individual organs, tissues, cells and increase in frequency of congenital malformations, spontaneous abortions, and hereditary diseases. Prevention through genetic counselling is the only way to reduce medical and social “goods” hereditary and congenital diseases. To reduce the risk of birth of sick children is advisable to carry out before concepco prevention. To date, the existing Protocol of screening of pregnant women includes detection of protein markers of maternal origin with the data of ultrasound examination. A special place in prenatal diagnostics is ultrasound.

There are three levels of prevention of hereditary diseases: primary, secondary and tertiary.

Recognition of opportunities to prevent the birth of a child with a congenital and hereditary pathology, setting up families for preventive measures, will reduce the birth of sick children.

**Keywords:** hereditary diseases, congenital diseases, genetic counselling, prenatal diagnosis.