

Інформація з медичної генетики для студентів медичних факультетів

ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

для студентів 5 курсу медичних факультетів

МОДУЛЬ 1. «Медична генетика»

№ з/п	Тема	Кількість годин
1.	Предмет і завдання медичної генетики. Роль спадковості в патології людини. Класифікація спадкової патології. Особливості проявів спадкових хвороб.	2
2.	Семіотика і клінічна діагностика спадкових захворювань. Клініко-генеалогічний метод. Типи успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, Х- та У- зчеплений, мітохондріальний). Уроджені вади розвитку. Морфо-генетичні варіанти. Системні скелетні дисплазії.	2
3.	Загальна характеристика моногенної патології. Спадкові хвороби обміну (клініка і генетика). Хвороби амінокислотного обміну. Хвороби обміну вуглеводів. Хвороби білірубінового обміну. Лізосомні хвороби накопичення. Порушення обміну ліпідів.	2
4.	Загальна характеристика моногенної патології. Спадкові хвороби обміну (клініка і генетика). Хвороби амінокислотного обміну. Хвороби обміну вуглеводів. Хвороби білірубінового обміну. Лізосомні хвороби накопичення. Порушення обміну ліпідів.	2
5.	Клініка і генетика окремих форм моногенних хвороб. Принципи діагностики і лікування спадкових хвороб, реабілітації і соціальної адаптації.	2
6.	Загальна характеристика хромосомних хвороб. Клініка та діагностика основних форм хромосомних хвороб. Синдроми, пов'язані з аномаліями статевих хромосом.	2
7.	Хромосомні хвороби. Синдроми, пов'язані з аномаліями аутосом. Методи діагностики хромосомної патології.	2
8.	Імуногенетика. Генетичні порушення імунної системи.	2
9.	Загальна характеристика мітохондріальної патології. Клініка, діагностика, лікування.	1
10.	Загальна характеристика мультифакторіальних захворювань. Визначення генетичної схильності. Заходи профілактики.	1
	Підсумковий тестовий контроль засвоєння модуля	2
Всього		20

Види самостійної роботи студентів (СРС) та її контроль

для студентів 5 курсу медичних факультетів

МОДУЛЬ 1. «Медична генетика»

№ з.п.	ТЕМА	Кількість годин	Вид контролю
1.	Підготовка до практичних занять	6	Поточний контроль на практичних заняттях
2.	Самостійне опрацювання тем, які не входять до плану аудиторних занять:		
2.1	Системні скелетні дисплазії.	1	Підсумковий контроль
2.2	Індивідуально-дослідницька самостійна робота студента	1	Поточний контроль на практичних заняттях
	Підготовка до підсумкового контролю засвоєння модуля	2	
	РАЗОМ	10	

РЕГЛАМЕНТ ПРОВЕДЕННЯ ПІДСУМКОВОГО МОДУЛЬНОГО КОНТРОЛЮ модуля №1 «Медична генетика» для студентів 5 курсу медичних факультетів на 2012/13 навчальний рік

Підсумковий модульний контроль здійснюється по завершенню вивчення навчальної програми модуля 1: «Медична генетика» і проводиться на останньому занятті модуля.

До підсумкового модульного контролю допускаються студенти, які відвідали усі передбачені навчальною програмою аудиторні навчальні заняття, та при вивченні модуля набрали кількість балів, не меншу за мінімальну. Мінімальна кількість балів для допуску до підсумкового модульного контролю становить 60 балів.

Студенту, який з поважних причин мав пропуски навчальних занять, вносяться корективи до індивідуального навчального плану і дозволяється відпрацювати академічну заборгованість до певного визначеного терміну.

Максимальна кількість балів, яку може набрати студент при складанні підсумкового модульного контролю, становить 80 балів. Підсумковий модульний кредит вважається зарахованим, якщо студент набрав на менше 60% від максимальної кількості балів, що складає 50 балів.

Підсумковий модульний контроль складається з двох основних частин:

1. тестовий контроль;
2. вирішення не типових (ускладнених) задач.

Перша частина підсумкового модульного контролю.

(тестовий контроль)

Завданнями тестового контролю є контроль знань та умінь студентів і підготовка до складання ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок-2». Тестовий контроль включає 30 тестових завдань, 15 з яких є конкретною клінічною ситуацією, запитання до неї та 5 варіантів відповідей, з яких необхідно вибрати 1 вірну. Запитання тестових завдань контролюють знання патогенезу, клінічних проявів, показань та протипоказань для призначення корегуючої терапії, профілактики народження дітей з генетичною патологією і відображають навчальну програму з «Медичної генетики» для студентів 5 курсу медичних факультетів.

Тривалість тестування – 50 хв.

Оцінювання першої частини підсумкового модульного контролю.

Максимальна оцінка цього етапу 50 балів

Друга частина підсумкового модульного контролю.

(не типові (ускладнені) задачі)

Студент повинен обґрунтувати поставлений пацієнту діагноз, інтерпретувати дані лабораторних та інструментальних методів досліджень, призначити додаткове обстеження та визначити рекомендації з профілактики.

Оцінювання другої частини підсумкового модульного контролю.

Максимальна оцінка цього етапу 30 балів.

Загальний бал за складання підсумкового-модульного контролю визначається як сума балів всіх складових частин підсумкового модульного контролю.

ЗМІСТ ПРОГРАМИ

**Змістовий модуль 1. Спадковість і патологія. Роль спадковості в патології людини.
Пропедевтика спадкової патології.**

***Тема 1. Предмет і завдання медичної генетики. Роль спадковості в патології людини.
Класифікація спадкової патології.***

Предмет і завдання медичної генетики. Відносний ріст кількості спадкових хвороб: популяційно-генетичні, екологічні, соціально-економічні й демографічні аспекти. Класифікація спадкової патології. Мутації як етіологічні фактори. Геномні, хромосомні й генні мутації. Причини мутацій. Фізичні, хімічні, біологічні мутагени. Спонтанний і індукований мутагенез (методи вивчення, обліку й контролю за мутагенними ефектами антропогенних факторів навколишнього середовища). Летальні ефекти мутацій (їхнє значення в перинатальній, ранній дитячій смертності, зв'язок з безпліддям, мимовільним викиднем). Узгодженість характеру порушень з етапами онтогенезу: гамето-, ембріо- та фетопатія.

Плейотропність дії генів і множинний характер ураження при спадковій патології. Первинна та вторинна плейотропія у клініці спадкових хвороб. Клінічний аспект плейотропії, пов'язаний з диференціальною діагностикою синдромальної і несиндромальної патології.

Тема 2. Семіотика і клінічна діагностика спадкових захворювань. Типи успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, X- та Y- зчеплений, мітохондріальний). Уроджені вади розвитку. Морфогенетичні варіанти.

Семіотика спадкових захворювань. Особливості проявів спадкових хвороб. Спадковість і патогенез. Клінічний поліморфізм і модифікуючий вплив генотипу на прояви патологічної мутації. Спадкові хвороби з пізнім проявом. Прогредієнтний характер перебігу. Ураженість різних органів та систем: полісистемність ураження. Поняття синдрому, асоціації, деформації, дисплазії.

Родина як об'єкт медико-генетичного спостереження: необхідність сімейного підходу. Клінічна значимість явищ неповної пенетрантності та варіаційної експресивності у структурі причин клінічної різноманітності етіологічно єдиних форм спадкової патології.

Тема 3. Системні скелетні дисплазії (для самостійного опрацювання).

Природжені та спадкові хвороби кістяка. Класифікація системних скелетних дисплазій (ССД): міжнародна та молекулярна. Клініка, генетика, діагностика синдрому Жена, діастрофічної дисплазії, ахондроплазії, недосконалого остеогенезу, гіпофосфатазії. Пренатальна діагностика ССД. Лікування.

Змістовий модуль 2. Хромосомні хвороби

Тема 4. Загальна характеристика хромосомних хвороб. Клініка та діагностика основних форм хромосомних хвороб. Синдроми, пов'язані з аномаліями статевих хромосом.

Клініко-генеалогічний метод, його значення. Синдромологічний аналіз. Морфогенетичні варіанти розвитку (мікроаномалії, мікроознаки, ознаки дизембріогенезу), їх генез, постнатальна модифікація.

Вади розвитку: первинні та вторинні. Ізольовані, системні та множинні природжені вади розвитку. Особливості фенотипу, специфічність спектра морфогенетичних варіантів розвитку при спадковій та вродженій патології.

Хромосомний набір людини. Поняття про каріотип.

Аномалії хромосомного набору людини. Етіологія й цитогенетика хромосомних хвороб. Класифікація, етіологія, патогенез хромосомних хвороб. Специфіка патогенезу хромосомних хвороб, загальні закономірності. Феноцитогенетичні кореляції. Хромосомні аберації та геномні мутації. Часткові трисомії й моносомії. Повні й мозаїчні форми. Вік батьків і частота хромосомних хвороб у дітей. Летальні ефекти хромосомних і геномних мутацій (спонтанний аборт, мертвонародження, рання дитяча смертність).

Хромосомні хвороби, пов'язані з кількісними змінами статевих хромосом (Синдроми Тернера та Клайнфельтера, полісомії). Частота їх у популяції, клінічні форми й варіанти, патогенез, типова клінічна картина, параклінічні та лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.

Тема 5. Хромосомні хвороби. Синдроми, пов'язані з аномаліями аутосом. Методи діагностики і лікування хромосомних хвороб, реабілітації і соціальної адаптації.

Хромосомні хвороби, пов'язані з кількісними змінами аутосом (Синдроми Дауна, Патау, Едвардса). Хромосомні хвороби, пов'язані зі структурними аномаліями хромосом (Синдром Лежена - синдром «крику кішки». Мікрodelеційні синдроми (Синдром Вільямса, Прадера-Віллі, Ангельмана). Однобатьківські дисомії. Хромосомний імпринтинг. Діагностика та профілактика хромосомних хвороб. Цитогенетичний метод. Показання до проведення. Метод визначення статевого хроматину. Про- та метафазний аналіз хромосом. Флуоресцентна *in situ* гібридизація.

Змістовий модуль 3. Моногенні хвороби

Тема 6. Загальна характеристика моногенної патології. Спадкові хвороби обміну (клініка і генетика). Хвороби амінокислотного обміну. Хвороби обміну вуглеводів. Хвороби білірубінового обміну. Лізосомні хвороби накопичення. Порушення обміну ліпідів.

Загальні питання етіології та патогенезу моногенних захворювань. Загальні механізми патогенезу моногенних спадкових хвороб. Патогенез і фактори ризику, асоціація з менделюючими ознаками чи маркерами. Критерії різних типів спадкування: аутосомно-домінантного, аутосомно-рецесивного, Х-зчепленого доміантного, Х-зчепленого рецесивного, голандричного, мітохондріального. Феномен антиципації.

Типи генних мутацій. Генетична гетерогенність клінічно подібних форм захворювань. Клінічний поліморфізм етіологічно єдиної форми захворювання: варіаційна експресивність. Поняття про гено-, фено- і нормокопії.

Класифікації моногенних захворювань: етіологічна (генетична), органно-системна, патогенетична.

Хвороби амінокислотного обміну (ФКУ, схема патогенезу). Хвороби білірубінового обміну (синдром Жильбера). Хвороби обміну вуглеводів (галактоземія, глікогенози). Лізосомні хвороби накопичення (мукополісахаридози). Порушення обміну ліпідів. Сімейна гіперхолестеринемія. Частота їх у популяції, клінічні форми й варіанти, типи мутацій, патогенез, типова клінічна картина, параклінічні та лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.

Тема 7. Клініка і генетика окремих форм моногенних хвороб. Принципи діагностики і лікування спадкових хвороб, реабілітації і соціальної адаптації.

Сучасна класифікація, коротка характеристика груп, труднощі каузальної класифікації. Схема патогенезу спадкових хвороб обміну.

Клініка і генетика окремих форм моногенних хвороб з різними типами успадкування. Порушення синтезу гормонів (вроджений гіпотиреоз, аденогенітальний синдром). Синдром мальабсорбції. Целіакія. Муковісцидоз. Синдром Марфана. Синдром Елерса-Данлоса. Синдром фрагільної (ламкої) Х-хромосоми. Частота їх у популяції, клінічні форми й варіанти, типи мутацій, патогенез, типова клінічна картина, параклінічні та лабораторні методи діагностики, лікування, прогноз, реабілітація, соціальна адаптація.

Можливості молекулярно-генетичних методів у діагностиці спадкових хвороб. Показання до застосування молекулярно-генетичних методів та їх обмеження. Значення біохімічних методів у діагностиці спадкових хвороб обміну. Рівні біохімічної діагностики: первинний продукт гена, клітинний рівень, метаболіти в біологічних рідинах.

Симптоматична і патогенетична терапія. Принципи патогенетичного лікування як основного методу терапії спадкових хвороб. Етіотропне лікування. Генно-інженерні підходи до лікування спадкових хвороб. Генотерапія через соматичні клітини (принципи, методи, результати).

Змістовий модуль 4. Мітохондріальні хвороби. Хвороби із спадковою схильністю. Полігенні хвороби.

Тема 8. Загальна характеристика мітохондріальної патології. Клініка, діагностика, лікування.

Особливості будови мітохондріальної ДНК. Загальна характеристика мітохондріальної патології. Класифікація мітохондріальних хвороб. Мітохондріальна спадковість. Мітохондріальні хвороби, зумовлені мутаціями мітохондріальної ДНК (с-м Лебера). Хвороби, зумовлені делеціями або дуплікаціями мітохондріальної ДНК (клініка, генетика, діагностика, терапія синдромів Кернса-Сейра і Пірсона). Хвороби, зумовлені точковими мутаціями в генах т-РНК (клініка, генетика, діагностика, терапія синдромів MERRF, MELAS). Мітохондріальні хвороби, зумовлені мутаціями ядерної ДНК. Захворювання, пов'язані з дефектами дихального ланцюга. Загальні принципи діагностики та лікування мітохондріальної патології.

Тема 9. Загальна характеристика мультифакторних захворювань. Визначення генетичної схильності. Заходи профілактики.

Роль спадкових факторів і факторів середовища у виникненні поширеної патології неінфекційної етіології. Загальна характеристика мультифакторних захворювань: висока частота в популяції; природа статево-вікових розходжень; особливості поширення генів схильності й поширеність хвороб у родинах.

Поняття про схильність. Генетичний поліморфізм популяцій. Взаємодія генетичної схильності та специфічних умов навколишнього середовища в розвитку захворювань (надати схему). Конкретні механізми реалізації спадкової схильності.

Моногенно обумовлена схильність: екогенетична патологія, фармакогенетичні реакції, професійні хвороби.

Полігенна схильність як результат взаємодії неалельних генів. Генетика мультифакторних захворювань: термінологія, поняття й зміст. Генеалогічний, близнюковий і популяційно-статистичний методи у клінічному й генетичному аналізі мультифакторних захворювань. Особливості збору, верифікації й інтерпретації інформації. Залежність ступеня ризику розвитку мультифакторних захворювань від ступеня споріднення з пробандом, тяжкості його стану, статі пробанда, популяційної частоти, характеру роботи й умов життя. Таблиці емпіричного ризику. Маркери схильності. Фактори підвищеного ризику.

Онкогенетичні синдроми (ОГС). Визначення поняття. Етіологія та класифікація. Спадково обумовлені форми неоплазій. Механізм розвитку ОГС, особливості пухлинного росту. Шляхи попередження та тактика ведення пацієнтів при ОГС.

Змістовий модуль 5. Профілактика спадкової патології. Медико-генетичне консультування та пренатальна діагностика

Тема 10. Профілактика спадкової та вродженої патології. Медико-генетичне консультування. Пренатальна діагностика. Скринуючі програми.

Етнічні, географічні, соціальні фактори, що обумовлюють розходження в поширеності спадкової патології. Генетико-демографічні процеси й поширеність спадкових хвороб.

Види профілактики спадкових хвороб: первинна, вторинна і третинна профілактика. Рівні профілактики: прегаметичний, презіготичний, пренатальний і постнатальний. Форми профілактичних заходів: медико-генетичне консультування; пренатальна діагностика; масові просіюючі програми; "генетична" диспансеризація населення (реєстри); охорона навколишнього середовища й контроль за мутагенністю факторів середовища.

Медико-генетичне консультування (МГК). Завдання МГК і показання до проведення. Генетичний ризик, ступені ризику. Принципи оцінки генетичного ризику при моногенній, хромосомній і мультифакторіальній патології. Організація медико-генетичної служби в Україні. Історія розвитку дородової діагностики. Пренатальна діагностика як метод профілактики. Неінвазивні методи пренатальної діагностики. Ультразвукове дослідження. Визначення рівня біохімічних маркерів (АФП, хоріонічного гонадотропіну та ін.) у сироватці крові вагітних. Інвазивні методи. Методи одержання плодового матеріалу: хоріон- і плацентобіопсія, амніо- і кордоцентез. Показання, терміни, протипоказання і можливі ускладнення. Деонтологічні та етичні питання, що виникають при проведенні допологової діагностики. Просіюючі програми. Сутність програм. Принципи відбору нозологічних форм, що підлягають просіючій доклінічній діагностиці. Характеристика основних програм діагностики фенілкетонурії, природженого гіпотиреозу, адреногенітального синдрому. Діагностика гетерозиготних станів у групах високого генетичного ризику. Деонтологічні питання просіюючих програм.

Підсумковий модульний контроль

Затверджено на методичному засіданні кафедри "27" січня" 2016 р.

Протокол № 12

Зав. кафедри
професор, д.мед.н.



Курченко А.І.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

МОДУЛЬ 1. Медична генетика.

ЗМІСТОВНИЙ МОДУЛЬ 1. Основи медичної генетики. МГК.

ТЕМА ЗАНЯТТЯ №1: Медико-генетичне консультування (МГК): основні завдання МГК, принципи розрахунку генетичного ризику. Методи медичної генетики.

I. НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМИ. Враховуючи, що більшість природженої, в т.ч. спадкової патології має тяжкий та прогресивний перебіг, а її лікування не завжди є ефективним, однією з можливостей на сьогодні зменшити медичний і соціальний “вантаж” цієї патології є широке впровадження МГК, яке слугує не тільки діагностичним, а й профілактичним заходом.

МГК відноситься до спеціалізованої медичної допомоги, є її найпоширенішим видом і процесом, в результаті якого хворі або їх родичі з ризиком чи підозрою на спадкове захворювання одержують відомості щодо наслідків хвороби (синдрому), ймовірності її розвитку або успадкування, методів її попередження та лікування.

В країні функціонує мережа медико-генетичних закладів у вигляді районних та міжрайонних генетичних кабінетів, обласних медико-генетичних консультацій, спеціалізованих МГЦ, центрів пренатальної діагностики та інших. МГК проводиться лікарем-генетиком, який отримав додатково до загальної медосвіти спеціалізацію з медичної генетики, і який за допомогою різних методів, як генетичних так і загально-прийнятих проводить діагностику цілого ряду патологічних станів, в т.ч. синдромальних форм. На сьогодні описано більше 6 тис. спадкових і вроджених форм (Каталог Мак-Кьюсика).

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА:

2.1. Студент повинен знати:

- задачі МГК;
- принципи організації медико-генетичної допомоги населенню України;
- принципи віднесення індивіду до групи підвищеного ризику по конкретному захворюванню;
- принципи, етапи та зміст медико-генетичного консультування;
- показання для направлення хворого на медико-генетичне консультування;
- принципи та методи пренатальної діагностики спадкових та уроджених захворювань;

2.2. Студент повинен вміти:

- запідозрити і направити пацієнта на МГК;
- ознайомитися та підготувати необхідну документацію для проведення МГК, допомогти сім'ї в прийомі рішення після МГК;
- проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження спадкових та вроджених хвороб, на зниження частоти широко розповсюджених захворювань мультифакторіальної природи.

2.3. Студент повинен опанувати практичними навичками і вміти:

- відібрати з контингенту хворих осіб, що потребують медико-генетичного консультування;
- описати фенотип пробанда;
- виявити осіб з підвищеним ризиком виникнення моногенної патології;
- виявити осіб з підвищеним ризиком мультифакторіальної патології;
- виявити хворих, що потребують цитогенетичного обстеження;
- розрахувати генетичний ризик у кожній конкретній ситуації;

III. ВИХОВНА МЕТА:

- сформував у студентів основні уявлення про важливість дотримання принципів деонтології та лікарської етики при МГК хворої дитини, проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій (з урахуванням характеру захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня його інтелектуального розвитку, рівня культури, вікових особливостей та ін.);
- протягом заняття викладач зобов'язаний виховувати студентів своїм вмінням щодо використання специфічних, в т.ч. психологічних методів під час проведення МГК з самим пробандом та членами його родини, родичами, підтверджуючи на власному прикладі, що деонтологія є невід'ємною частиною морально-етичних норм професії лікаря.

IV. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ:

Назва попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Анатомія 2. Нормальна фізіологія 3. Гістологія 4. Біологія 5. Хімія 6. Патолофізіологія 7. Пропедевтика дитячих хвороб	Знати анатомічні особливості плода та дітей раннього віку. Ембріогенез. Фізіологічні особливості дитячого організму. Цитологічні основи спадковості. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі. Закони Менделя. Властивості нуклеїнових кислот. Обмін речовин та енергії. Патогенез спадкових хвороб, їх класифікація. Формулювати діагноз згідно класифікації. Обстежити хворого на виявлення спадкової патології. Розпізнавати загальні прояви спадкової патології. Діагностувати вроджені морфогенетичні варіанти, Зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію, проаналізувати ознаки хвороби чи синдрому в сім'ї.

V. ПЛАН ТА ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ:

N п/п	Основні етапи та їх зміст	Розподіл часу та рівні засвоєння	Види контролю	Навчально-методичне забезпечення
1.	Підготовчий етап:	15% L=II-III	Фронтальне опитування, тести II-III рівня, задачі II-III рівня, 2-3 хворих стаціонару зі спадковою патологією.	Обладнання, підручники, посібники, методичні рекомендації, результати загально-клінічних та параклінічних методів обстеження
1.1	Організаційні питання			
1.2	Формування мотивації			
1.3	- контроль початкового рівня підготовки (стандартизовані методи контролю)			
2.	Основний етап: Формування професійних вмінь та навичок: а) При обстеженні хворого розпізнавати прояви спадкової патології; діагностувати вроджені вади розвитку та вроджені морфогенетичні варіанти; володіти термінологією при описуванні фенотипу спадкової патології; збирати	65% L=III	Текстові ситуаційні задачі, матеріали загально-клінічних та параклінічних методів обстеження, лікарські засоби. Індивідуальний контроль практичних навичок та результатів курації	

	генеалогічну інформацію; складати родовід, зобразити його графічно за допомогою стандартних символів; вміти проаналізувати родовід, встановити тип успадкування; вміти відібрати з контингенту хворих осіб, що потребують медико-генетичного консультування; вміти виявити осіб з підвищеним ризиком виникнення моногенної патології; вміти виявити осіб з підвищеним ризиком мультифакторіальної патології; вміти виявити хворих, що потребують цитогенетичного обстеження; вміти розрахувати генетичний ризик у кожній конкретній ситуації; вміти вибрати доцільний метод пренатальної діагностики у кожній конкретній ситуації; б)обговорення результатів курації; в)вирішення ситуаційних клінічних задач		тематичних хворих. Вирішення клінічних текстових завдань. Набір тестових завдань та еталони відповідей.	
3.	Заключний етап:	20%		
3.1	Контроль кінцевого рівня підготовки	L= II-III		
3.2	Мотивована загальна оцінка навчальної діяльності студента			
3.3	Інформування студентів про тему наступного заняття			

5.2.1. Підготовчий етап:

На початку заняття викладач знайомить студентів з основними завданнями заняття, планом. Для контролю вихідного рівня знань студентів кожному з них пропонується вирішити типові питання з постановкою діагнозу – можна використати ситуаційні клінічні задачі.

5.2.2. Основний етап:

Участь студентів в оцінці фенотипу, складання родовіду, визначення методів діагностики під час МГК, під контролем викладача. Для оцінки правильності обстеження постійно залучаються інші студенти.

РЕФЕРАТ

МГК відноситься до спеціалізованої медичної допомоги, є її найпоширенішим видом і процесом, в результаті якого хворі або їх родичі з ризиком чи підозрою на спадкове

захворювання одержують відомості щодо наслідків хвороби (синдрому), ймовірності її розвитку або успадкування, методів її попередження та лікування.

Основним завданням МГК - є надання кваліфікованої медико-генетичної допомоги сім'ям, які обтяжені спадковими хворобами, попередження з'явлення хворої дитини серед потомства.

Принципи МГК:

- пріоритетність самостійного рішення про банди;
- отримання вичерпної інформації від лікаря-генетика;
- вища міра конфіденціальності.

Основні задачі медико-генетичного консультування: 1) контроль за якістю поточної реєстрації уроджених вад розвитку в пологових будинках; 2) участь в аналізі випадків перинатальної і дитячої смертності; 3) організація проведення масових скринуючих програм по виявленню спадкової патології в новонароджених у пологових будинках і повідомлення районних, міжрайонних і обласних КММГ про результати скринінгу; 4) біохімічний контроль за ефективністю лікування хворих із ФКУ і іншими спадковими порушеннями обміну речовин; 5) пропаганда медико-генетичних знань серед медичних робітників і населення; 6) підготування кадрів по медичній генетиці для районних, міжрайонних і обласних КММГ.

Основними складовими МГК є:

- встановлення діагнозу;
- визначення типу успадкування патології;
- оцінка генетичного ризику, яка потребує проведення аналізу родоводу і необхідного обстеження членів родини;
- визначення методів лікування та профілактики;
- надання інформації щодо зменшення генетичного ризику для сибсів та потомків;
- надання інформації та доброзичливе консультування з багатьох питань як медичного так і немедичного характеру;
- доступність тривалих контактів з пробандом, в т.ч. диспансерного нагляду осіб, як хворих, так і тих, що підлягають ризику.

Виділяють наступні види МГК:

- проспективне консультування – найбільш ефективний метод профілактики вродженої і /або спадкової патології, при якому ризик народження хворої дитини визначається ще до її планування чи народження;
- ретроспективне консультування – це консультування відносно здоров'я наступних нащадків після появи хворої дитини в сім'ї.

1. Основними показаннями до МГК є наявність:

- в сім'ї випадку встановленої спадкової патології чи підозри на неї;
- у дитини ізольованої чи множинної вади розвитку;
- затримки фізичного і/або статокінетичного, психомовного, розумового розвитку у пацієнта;
- мультифакторної патології у осіб різного віку;
- кровноспорідненого шлюбу в родині;
- природженого порушення слуху і/або зору у дітей, особливо, у випадку поєднання з розумовою відсталістю;
- у дитини неврологічної симптоматики і судомного синдрому нез'ясованого генезу;
- спадкових порушень обміну чи підозри на них;
- у осіб хромосомної патології чи підозри на таку;
- у подружньої пари репродуктивних втрат (самовільного викидню, завмерлої вагітності, мертво народження, ранньої неонатальної смертності, первинного непліддя).

Проведення МГК показано також для:

- подружжя, що планують вагітність;
- жінок віком 35 років і більше, чоловіків – 45 років і більше з метою прогнозу здоров'я у нащадків;

- вагітної жінки в терміні вагітності з 8-9 тижнів незалежно від віку;
- жінок з первинною аменореєю;
- носіїв інфекції, у т.ч. TORCH-комплексу;
- осіб, які мають професійну шкідливість або шкідливі звички;
- осіб, які перебувають під дією несприятливих факторів навколишнього середовища.

Генетичний ризик - це ймовірність появи певної спадкової патології у того, хто звернувся за консультацією або в його нащадків. Він визначається шляхом розрахунків, оснований на генетичних закономірностях, або з допомогою емпіричних даних. Генетичний ризик до 5% оцінюється як низький і не вважається протипоказанням до дітонародження в даній сім'ї. Ризик від 6 до 20% прийнято вважати середнім, в цьому випадку рекомендації відносно планування подальших вагітностей залежать не лише від величини ризику, але і від важкості медичних та соціальних наслідків конкретного спадкового захворювання, а також від можливості пренатальної діагностики. Якщо генетичний ризик перевищує 20% - це високий генетичний ризик.

Принципи розрахунку генетичного ризику. Для менделюючих захворювань теоретичні основи оцінки генетичного ризику достатньо і чітко розроблені; задача зводиться до ідентифікації та оцінки генотипу, який лежить в основі хвороби. Надалі – визначення лабораторних методів, які дозволяють виявити носійство мутантних генів та аналізувати зчеплення патологічних генів з маркерними.

Для неменделюючих захворювань консультування ґрунтується на емпіричних даних. Генетичний аналіз при мультифакторіальній патології вимагає складних математичних методів та спеціальних генетичних моделей.

Деонтологічні проблеми.

Принципи і підходи до МГК різноманітні і залежать від особливостей клінічного прояву захворювання. В залежності від типу успадкування проводиться розрахунок генетичного ризику.

Медико-генетичне консультування при захворюваннях, що успадковуються по Менделю. Якщо лікар установлює, що успадкування захворювання підпорядковується законам Менделя, то з'являється можливість дати точну і надійно обґрунтовану оцінку ризику повторення цього захворювання в членів сім'ї. Той факт, що дана ознака виявляється по менделівських законах успадкування можна встановити на підставі клінічного діагнозу, зіставленого з характером родоvodu.

Усі ситуації, які зустрічаються в практиці МГК сімей з моногенними захворюваннями при усіх типах успадкування, можна розділити на 3 групи (дві перші групи можна розглядати разом):

- 1) генотипи батьків відомі;
- 2) генотипи батьків можна припустити з великою ймовірністю;
- 3) генотипи батьків невідомі.

Розрахунок генетичного ризику при хромосомних хворобах

Медико-генетичне консультування при хромосомних аномаліях звичайно не викликає великих труднощів. Визначення повторного ризику проводиться частіше усього в трьох випадках:

- 1) ризик повторення анеуплоїдії при нормальних каріотипах батьків;
- 2) прогноз при виявленні мозаїцизму в одного з батьків;
- 3) прогноз при сімейних формах структурних аномалій хромосом.

У першому випадку ризик для сибсів пробанда оцінюється на підставі емпіричних даних для кожного типу аномалій і віку матері (до 30 років частота нерозходжень хромосом не збільшена; приблизно 1% усіх дітей, народжених матерями у віці 38-40 років, мають трисомію 21, і 3,7% - іншу хромосомну аномалію).

При виявленні мозаїцизму в кого-небудь із батьків пробанда ризик для сибсів визначається по формулі:

$$\frac{x}{(2-x)} \times K,$$

де x - частка аномального клітинного клону;

K - коефіцієнт елімінації незбалансованих зигот в ембріогенезі.

Розрахунок ризику при мультифакторіальних захворюваннях

Хвороби зі спадковою схильністю або мультифакторіальні захворювання, займають головне місце в спадковій патології людини.

Розвиток більшості поширених хронічних хвороб і уроджених пороків розвитку обумовлено спільною дією багатьох генів і чинників середовища (цукровий діабет, виразкова хвороба, уроджені пороки серця, дефекти невральної трубки та інш.) . У таких, випадках використовують таблиці емпіричного ризику, значення якого залежить від цілого ряду чинників: сімейної частоти, успадковані ознаки, статі пробанда, важкості ураження, форми захворювання.

Розрахунок ризику з використанням інформації про зчеплення

Успіхи, досягнуті в молекулярній генетиці за останнє десятиліття, зокрема, вивчення тонкої структури мутантних генів, природи мутацій, що викликають визначені спадкові захворювання, істотно розширили можливості медико-генетичного консультування. У багатьох випадках з'явилася можливість виявляти спадкову патологію в плодах й у хворих до появи клінічних симптомів, визначати носіїв мутантних генів. Число спадкових хвороб, при яких можлива пряма молекулярно-генетична діагностика мутацій, постійно росте. Найбільше яскраві приклади - муковісцидоз і β -таласемія. При муковісцидозі описано більше 600 мутацій у локусі CFRT, при бета-таласемії - десятки мутацій у локусі бета-глобінових ланцюгів. У подібних випадках, а також якщо ген спадкового захворювання картований, але природа мутацій у ньому не встановлена (уже картировано більше).

Медико-генетичне консультування при захворюваннях з іншим механізмом успадкування. Відомо дуже багато захворювань, у походженні яких генетична компонента має істотне значення, але немає аномалій хромосом і відсутній характер успадкування, що менделює. Клініцистам такі хвороби відомі за назвою полігенних мультифакторіальних. До них відносяться уроджені дефекти і більшість важких хронічних захворювань у зрілому і пристаркуватому віці. Від захворювань, що успадковуються по Менделю, вони відрізняються тим, що за розвиток патології відповідає не один генетичний локус, а множина генетичних локусів з урахуванням великої кількості зовнішніх чинників. При консультуванні таких станів лікар враховує ступінь ризику для найближчих родичів, повторний ризик, частоту захворювання, успадкування, стан хворих родичів.

Крім того, відома група захворювань таких як, хвороби геномного імпринтингу (ГІ) та мітохондріальні хвороби, при яких розрахування генетичного ризику по менделівським законам не проводиться. ГІ – це маркерування на епігенетичному рівні, що відбувається під час гаметогенезу і викликає стійкі модифікації експресії гомологічних генів. Цей клас хвороб належить до здобутків “нової генетики”. Причиною їх виникнення є модифікація експресії генів, їх хімічного змінення, яке не спричинює мутацій, або структурного ушкодження самого гена. Клінічний перебіг ГІ залежить від материнського чи батьківського походження алелів деяких генів.

До цих патологічних станів відносяться: с-м Прадера-Віллі (батьківське походження мутації в хромосомі 15q11-13), с-м Ангельмана (таж локалізація, але материнського походження), ретинобластома (13q, хромосома материнського походження) та інші. Розрахунок генетичного ризику при даній патології проводиться після цитогенетичного обстеження батьків пробанда.

Іншою групою патологічних станів, які успадковуються не по законам Менделя – є мітохондріальні хвороби, які являються гетерогенною групою захворювань і обумовлені генетичними структурними, біохімічними дефектами мітохондрій та порушенням тканевого дихання. До цих захворювань відносяться: с-м Кернса-Сейра, міоклонус епілепсія, рвані красні волокна (с-м MERFE), мітохондріальна енцефаломіопатія, лактат ацидоз, інсультподібні епізоди (с-м MELAS) та інші.

Мітохондріальні захворювання успадковуються по материнській лінії – хвора мати передає захворювання всім своїм дітям. Але передача захворювання наступним поколінням можлива через дочок.

Медико-генетичне консультування при хромосомних аномаліях. Лікар-генетик повинен враховувати, що більшість хромосомної патології має вкрай низький повторний ризик у сім'ях і що більшість відомих спадкових захворювань не супроводжується видимими хромосомними аномаліями. Хромосомні захворювання плода поки практично не піддаються лікуванню, але діагностуються за допомогою амніоцентезу. До основних чинників, що слід враховувати при консультуванні таких станів, відноситься зведення про частоту спонтанних хромосомних аномалій у популяції, ступінь ризику повторних випадків хромосомних захворювань у популяції, ступінь ризику повторних випадків хромосомних захворювань у сім'ї (трисомії по 12-й, 18-й, 21-й і 22-й хромосомам; аномалії статевих хромосом; хромосомні транслокації; інверсії, мозаїцизм і ін.).

Особливою задачею медико-генетичного консультування є виявлення носіїв при генетичних захворюваннях. Носієм, із погляду сучасної генетики, є така людина, що має ген (у гетерозиготному стані), що детермінує спадкове захворювання. У момент обстеження така людина практично здорова.

Виділяють *облігатних* і *ймовірних носіїв*. Потрібно враховувати вплив кровноспоріднених зв'язків в сім'ї. Підходи до виявлення носіїв при АР захворюваннях, АД спадкуванні і Х-зчеплених захворюваннях різноманітні.

Деонтологічні аспекти. Будь-який вид МГК припускає постійний контакт лікаря з хворим. Тому в таких ситуаціях виникають різноманітні деонтологічні проблеми. Безсумнівно, що ті, що консультуються мають право одержувати чіткий і реальний прогноз ступеня ризику можливої патології в них або їхніх дітей. Генетик повинний діяти з обережністю. Важливо враховувати ступінь освіченості пацієнта. Від цього залежить як глибоко і всебічно зрозуміє він суть патології, важкість її наслідків, роль можливої профілактики.

Необхідно пам'ятати, що майбутні батьки, готуючись мати дитину, сподіваються на те, що вона буде здоровою. Вони хочуть стати батьках саме здорових дітей, у цьому вони *бачать задоволення, у цьому складається їхня свідомість виконаного боргу, тому* бажано попередити сім'ю про народження хворої дитини. Генетик повинний вкрай обережно повідомляти батькам про ризик можливої патології. Існує ряд психологічних аспектів медико-генетичного консультування. Наприклад, батьки, що очікують народження хворої дитини, можуть бути вкрай схвильовані. Особливо емоційно гостро реагує вагітна. Виникає щирсердечний конфлікт між небажанням мати хвору дитину і свідомого побоювання перервати вагітність. Все-таки залишається сумнів: раптом не проявиться хвороба в новонародженого. Дії батьків залежать від загальнолюдської культури і фахової ерудиції. Лікар виконує роль консультанта, що інформує об'єктивно про можливість народження хворої дитини.

5.3. Контрольні питання:

1. Медико-генетичне консультування. Структура медико-генетичних кабінетів.
2. Задачі та показання до проведення медико-генетичного консультування.
3. Основні етапи медико-генетичного консультування.
4. Особливості медико-генетичного консультування при моногенній патології.
5. Важливі аспекти медико-генетичного консультування при хромосомній патології.
6. Медико-генетичне консультування при полігенних захворюваннях.

5.4. Заключний етап:

Оцінюється поточна діяльність кожного студента упродовж заняття, стандартизований кінцевий контроль, проводиться аналіз успішності студентів, оголошується оцінка діяльності кожного студента і виставляється у журнал обліку відвідувань і успішності студентів. Староста групи одночасно заносить оцінки у відомість обліку успішності і відвідувань занять студентами, викладач засвідчує їх своїм підписом.

Викладач коротко інформує студентів про тему наступного заняття, методичні прийоми щодо підготовки до нього, рекомендує літературу за темою наступного заняття: основну та додаткову.

VI. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗАНЯТТЯ:

6.1. Матеріали контролю базисної (вихідного рівня) підготовки студентів: тестові завдання (додаються).

6.2. Матеріали для методичного забезпечення основного етапу заняття: історії хвороби, таблиці, набори аналізів, лікарські засоби.

6.3. Матеріали для заключного етапу заняття: набір тестових завдань, клінічних ситуаційних задач II-III рівня засвоєння (додаються).

6.4. Матеріали для методичного забезпечення самопідготовки студентів. Викладені у відповідних методичних вказівках.

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Поняття генетичного ризику включає: а) підвищену ймовірність мати певне захворювання протягом усього життя, б) ймовірність виникнення спадкової патології або хвороби зі спадковою схильністю, в) ймовірність внутрішньоутробної загибелі плоду.
2. До категорії високого генетичного ризику відносяться наступні показники: а) 100%, б) 5-10%, в) 10-20%, г) 20-25%.
3. До категорії середнього генетичного ризику відносяться наступні показники: а) 10-20%, б) 50%, в) 6-10%, г) 20-25%.
4. При моногенній патології повторний генетичний ризик визначається: а) на основі емпіричних даних, б) шляхом теоретичних розрахунків.
5. Повторний генетичний ризик при народженні дитини з хромосомним синдромом визначається: а) на основі емпіричних даних, б) шляхом теоретичних розрахунків сегрегації аномальних хромосом в гаметах, в) на підставі сімейного анамнезу.
6. При мультифакторіальних хворобах генетичний ризик визначається: а) шляхом теоретичних розрахунків, б) згідно менделівським законам успадкування, в) на підставі емпіричних даних.

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

1. При схрещенні домінантної та рецесивної гомозигот за альтернативною ознакою в потомстві першого покоління:
 - а) У всіх організмів проявляється рецесивна ознака
 - б) У всіх організмів проявляється домінантна ознака
 - в) Зустрічаються організми, як з домінантною, так і з рецесивною ознаками
 - г) Всі організми гетерозиготні за даним геном
 - д) Всі організми одноманітні за генотипом та фенотипом
2. Гетерозиготами є:
 - А) Діти хворого на аутосомно-рецесивне захворювання
 - Б) Дочка хворого на Х-зчеплене рецесивне захворювання
 - В) Батьки хворого на аутосомно-рецесивне захворювання
 - Г) Половина дітей гетерозиготних батьків
 - Д) Хворий на аутосомно-рецесивне захворювання
3. Генетичний ризик при аутосомно-домінантному захворюванні визначається:
 - а) Генотипом
 - б) Ступенем спорідненості з хворим
 - в) Пенетрантністю патологічного гену
 - г) Експресивністю патологічного гену

4. Генетичний ризик при мультифакторіальній патології визначається:

- А) Пенетрантністю патологічного гену
- Б) Ступенем спорідненості з хворим
- В) Експресивністю патологічного гену
- Г) Впливом факторів середовища
- Д) Величиною генетичної компоненти

5. Вертикальний розподіл патології в родоводі характерний для:

- А) Аутосомно-домінантного типу успадкування
- Б) Аутосомно-рецесивного типу успадкування
- В) Зчепленого зі статтю рецесивного успадкування

Задачі:

Задача 1. Жінка, яка під час вагітності переохворіла на краснуху, народила глухого сина. У неї та чоловіка слух нормальний, у родоводі обох батьків глухота не відмічена. Вірус краснухи не є мутагеном.

Визначте: 1) Природу глухоти у дитини.

2) Ймовірність повторного народження глухої дитини.

3) Ймовірністю народження глухих онуків, якщо їх син глухий, ставши дорослим, одружиться з глухонімою жінкою, у якої батько та дві сестри також глухонімі (ген глухоти рецесивний).

Задача 2. Чоловік, його мати і 4 доньки хворіють на домінуючу спадкову хворобу. Батько чоловіка, дружина і 5 синів здорові. У якій хромосомі знаходиться відповідний домінуючий ген?

Задача 3. Під час обстеження 10-річної дитини було виявлено розумову відсталість, порушення обміну речовин, затримку зросту, затримку фізичного розвитку, множинні природжені вади розвитку.

Вкажіть: 1) Синдром, що викликав підзру на хромосомну хворобу; 2) Метод діагностики.

VII. ЛІТЕРАТУРА:

7.1. Основна:

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.И., Бенникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - Изд. 2. - М.: Практика, 1996. – 416 с.

2. Основи пренатальної діагностики. Под ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. – 1-е изд. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2002. – 184 с.

3. Пішак В.П., Мещишен І.Ф., Пішак О.В., Мислицький В.Ф. Основи медичної генетики. - Чернівці, 2000.- 248 с.

4. Сміян І.С., Банадига Н.В., Багірян І.О. Медична генетика дитячого віку. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2003. – 183 с.

5. Сорокман Т.В., Пішак В.П., Ластівка І.В., Волосовець О.П., Булик Р.Є. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

7.2. Додаткова:

1. Генетика для практического врача: учебное пособие / Кривошеенко Г.Н., 1996.

2. Наследственные болезни и медико-генетическое консультирование: Под ред. Шаболина В.Н.- 1991.

3. Ростовцев В.Н. Генетика и диагноз. - М.1986.

4. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным. – Вопросы современной педиатрии. – 2007. - №3. – С. 15.

5. Опыт проведения пренатальной диагностики хромосомной патологии в I триместре по системе OSCAR. - Пренатальная диагностика. – 2007. - №2. – С. 99.
6. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. Синдром Ларсена. – Пренатальная диагностика. – 2007. - №3. – С. 206.
7. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий в Свердловской области. Синдром Патау. - Пренатальная диагностика. – 2007. - №2. – С. 107.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

МОДУЛЬ 1. Медична генетика.

ЗМІСТОВНИЙ МОДУЛЬ 1. Основи медичної генетики. МГК.

ТЕМА ЗАНЯТТЯ №1: Методи клінічної генетики (генеалогічний, дерматогліфічний, цитогенетичний, біохімічний). Близнюковий та популяційний методи діагностики. ДНК-діагностика.

I. НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМИ: У системі підготовки сучасного лікаря генетика людини є дисципліною, яка формує не тільки теоретичну базу для вивчення медико-біологічних дисциплін, але і сприяє розвитку клінічного мислення. Завдяки бурхливому розвитку генетики людини і клінічної генетики зокрема, її досягнення стали доступними лікарям усіх спеціальностей.

З пацієнтами, які мають спадкову патологію, першими контактують, як правило, не лікарі-генетики, а лікарі інших спеціальностей. Від їх вміння запідозрити спадкове захворювання та вибрати вірну тактику ведення хворого багато в чому залежить доля хворого і усієї його сім'ї. Все це свідчить про важливість вивчення лікарями усіх спеціальностей питань клінічної та лабораторної генетики. Сьогоднішня клінічна генетика - це широкий арсенал діагностичних можливостей, включаючи пренатальну діагностику, для більшості спадкових хвороб, це, в близькому майбутньому - впровадження методів генотерапії або етіологічної корекції спадкової патології.

Під час діагностики вродженої та спадкової патології використовуються як традиційні загально-клінічні методи, які базуються на оцінці закономірностей проявів спадкової патології, так і спеціальних "генетичних" методів.

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА:

2.1. Студент повинен знати:

- методи клінічної генетики;
- значення і основи клініко-генеалогічного методу для діагностики спадкової патології,
- область застосування цитогенетичного методу: суть, види та можливості цитогенетичного методу в діагностиці спадкових хвороб;
- показання до застосування цитогенетичного дослідження та додаткових спеціальних методів дослідження;
- роль спадкових та факторів середовища в етіології та патогенезі захворювань людини;
- загальні закономірності етіології та патогенезу спадкових хвороб;
- загальні принципи клінічної діагностики спадкових хвороб, причини походження та діагностичну значимість морфогенетичних варіантів;
- діагностичні можливості генеалогічного аналізу для діагностики спадкової патології;
- причини походження та особливості клінічних проявів хромосомних хвороб і синдромів, загальні принципи їх клінічної діагностики.

2.2. Студент повинен вміти:

- зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію;
- представити родовід в графічному вигляді;
- проаналізувати успадкування захворювання або ознаки хвороби в сім'ї;
- обстежити пробанда і оцінити фенотип та розпізнати загальні прояви спадкової патології;

- проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження спадкових та природжених захворювань;
- виявляти осіб із підвищеним ризиком щодо розвитку хромосомної патології, сформулювати попередній діагноз хромосомної патології і направляти їх на медико-генетичне консультування;
- обстежувати хворого на виявлення хромосомних синдромів, діагностувати хромосомну патологію;
- навести результати клініко-генетичного та лабораторного дослідження у вигляді щоденників та заключення в історії хвороб пацієнта;
- проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження спадкових та хромосомних захворювань.

2.3. Студент повинен опанувати практичними навичками:

- зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію;
- скласти родовід;
- представити родовід в графічному вигляді;
- при обстеженні хворого розпізнавати прояви спадкової патології;
- володіти термінологією при описуванні клінічної картини спадкової патології;
- діагностувати уроджені морфогенетичні варіанти;
- уміти розрахувати генетичний ризик в конкретній ситуації.
- обстежити хворого на виявлення хромосомної патології, розпізнати її прояви, правильно використовувати відповідну термінологію;
- "читати" загальні символи і скорочені терміни для позначення хромосомних аномалій;
- зібрати анамнестичні дані та генеалогічну інформацію;
- проаналізувати ознаки хвороби в сім'ї;
- уміти розрахувати генетичний ризик в конкретній ситуації.

III. ВИХОВНА МЕТА:

- сформулювати у студентів основні уявлення про важливість дотримання принципів деонтології та лікарської етики при обстеженні хворої дитини, проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій (з урахуванням характеру захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня його інтелектуального розвитку, рівня культури, вікових особливостей та ін.).

IV. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ:

Назва попередніх дисципліни	Отримані навички
8. Анатомія 9. Нормальна фізіологія 10. Гістологія 11. Патофізіологія 12. Загальної гігієни та екології людини 13. Пропедевтика дитячих хвороб	Знати анатомічні особливості плода та дітей раннього віку Фізіологічні особливості дитячого організму. Знати закони Менделя. Спадкові форми патології. Стигми дизембріогенезу. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі. Класифікація хромосомних хвороб. Екзогенні чинники та їх роль у виникненні мутацій при хромосомній патології. Розпізнавати загальні прояви спадкової патології, діагностувати вроджені морфогенетичні варіанти. Зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію, проаналізувати ознаки хвороби в сім'ї. Виявляти особливості клінічних проявів хромосомних хвороб. Формулювати діагноз згідно класифікації. Виявляти стигми дизембріогенезу та симптоми хромосомної

	патології при обстеженні.
--	---------------------------

V. ПЛАН ТА ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ:

N п/п	Основні етапи та їх зміст	Розподіл часу та рівні засвоєння	Види контролю	Навчально- методичне забезпечення
1.	Підготовчий етап:	15% L=II-III	Фронтальне опитування, тести II-III рівня, задачі II-III рівня, 3-4 хворих стаціонару зі спадковою та хромосомною патологією. Текстові ситуаційні задачі, матеріали загально-клінічних та параклінічних методів обстеження, лікарські засоби. Індивідуальний контроль практичних навичок та результатів курації тематичних хворих. Вирішення клінічних текстових завдань. Набір тестових завдань та еталони відповідей.	Обладнання, підручники, посібники, фотоальбом з клінічними синдромальними формами, методичні рекомендації, результати загально-клінічних та параклінічних методів обстеження
1.1	Організаційні питання			
1.2	Формування мотивації			
1.3	- контроль початкового рівня підготовки (стандартизовані методи контролю)			
2.	Основний етап: Формування професійних вмінь та навичок: а)обстежити хворого на виявлення спадкової та хромосомної патології, розпізнати їх прояви; діагностувати вроджені морфогенетичні варіанти; уміти розрахувати генетичний ризик в конкретній ситуації; б)зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію, скласти родовід, представити в графічному вигляді і проаналізувати успадкування захворювання або ознаки хвороби в сім'ї; в)правильно використовувати відповідну термінологію при описанні фенотипу хворого; г)читати загальні символи і скорочені терміни для позначення хромосомних аномалій; д)відбирати з контингенту хворих осіб для проведення спеціальних біохімічних, цитогенетичного та молекулярно-генетичних	65% L=III		

	досліджень; е)обговорення результатів курації; є)вирішення ситуаційних клінічних задач.			
3.	Заключний етап:	20% L= II-III		
3.1	Контроль кінцевого рівня підготовки			
3.2	Мотивована загальна оцінка навчальної діяльності студента			
3.3	Інформування студентів про тему наступного заняття			

5.2.1. Підготовчий етап:

На початку заняття викладач знайомить студентів з основними завданнями заняття, планом. Для контролю вихідного рівня знань студентів кожному з них пропонується вирішити типове питання з постановкою діагнозу – можна використати ситуаційні клінічні задачі.

5.2.2. Основний етап:

Опитування та клінічне обстеження хворого проводиться студентом разом з викладачем. Для оцінки правильності обстеження постійно залучаються інші студенти.

РЕФЕРАТ.

Діагностика спадкових хвороб двоетапна:

1. Загальне клінічне обстеження хворого, складання та аналіз родоводу, параклінічне обстеження (УЗД, рентгенологічне, ендокринологічне, імунологічне).

2. При підозрі на конкретну спадкову (в т.ч. синдромально) патологію проводять спеціальні генетичні дослідження (цитогенетичний, біохімічний методи, ДНК-діагностика та інш.).

Загально-клінічні методи, які використовуються під час діагностики вродженої і спадкової патології включають:

- характеристику клінічних проявів патології (семіотика) у конкретного про банди;
- використання загальних принципів клінічної діагностики;
- використання традиційних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження пацієнта (клінічний аналіз крові, сечі, біохімія крові, ЕКГ, ЄСГ, УЗО та інш.).

До спеціальних генетичних методів відносяться:

- клініко-генеалогічний метод;
- пошук макро- і мікросимптомів захворювання під час клінічного обстеження;
- синдромологічний підхід в діагностиці;
- спеціальне лабораторне обстеження (цитогенетичне, імуногенетичне, біохімічне, молекулярно-генетичне та інш.).

Не дивлячись на великий спектр спадкових хвороб, більшість із них мають деякі специфічні прояви, які необхідно враховувати в комплексі діагностичної програми.

Клініко-генеалогічний метод. Метод родовідних включає вивчення успадкування захворювання або якоїсь ознаки за родоводом сім'ї.

Метод використовується:

- при з'ясуванні чи є ознака єдиною в сім'ї або є декілька випадків даної патології (сімейний характер);

- при з'ясуванні, чи є захворювання спадковим або фенкопією. *Фенкопія* – захворювання, подібне за клінічними симптомами зі спадковим, але має іншу етіологію. Якщо захворювання передається в ряді поколінь, варто припустити його спадковий характер;
- при визначенні типу успадкування (домінантний, рецесивний, зчеплений зі статтю, успадкування летальних генів, пенетрантність гена);
- при аналізі зчеплення генів та картуванні хромосом;
- при вивченні інтенсивності мутаційного процесу;
- при визначенні механізмів взаємодії генів;
- при визначенні гомо- і гетерозиготності різноманітних членів сім'ї;
- при визначенні можливості генетично зумовлених подій;
- при визначенні ризику народження хворої дитини;
- при виявленні осіб, які потребують медико-генетичного консультування;
- при визначенні клінічного прогнозу для пробанда та його родичів з урахуванням особливостей захворювання та його генетичної характеристики;
- при оцінці експресивності та пенетрантності гена;.
- для МГК.

Виділяють три етапи клініко-генеалогічного методу:

1 етап - збір генеалогічної інформації.

Для аналізу повинні бути зібрані відомості не менше, ніж про три покоління (бабуся-дідуся, батько-мати, діти). Особливістю клінічної генетики є те, що об'єктом дослідження є не окремий хворий, а сім'я. Збір відомостей починається з пробанда. *Пробандом* називається людина, яка звернулася до лікаря, частіше - це хворий на спадкове і/або вроджене захворювання. Потім слідує розпитування про сибсів пробанда (діти однієї батьківської пари), найближчих родичів у порядку народження, потім про родичів матері та батька. Слід вказати вік померлих, причини смерті.

У випадку, коли до генетика звертаються сім'ї, які вже мають хвору дитину, таке обстеження називається *ретроспективним*, а пробандом називають хворого. При зборі паспортних даних та анамнезу необхідно звертати увагу на наступне:

1. Прізвище, ім'я та по-батькові батьків. У матері вказують дівоче прізвище. При спорідненому шлюбі підвищений ризик народження дітей із рецесивним захворюванням.
2. Вік пробанда. Спадкові хвороби можуть проявлятися в різному віці. Бажано вказати вік батьків на момент народження пробанда, оскільки з віком матері пов'язана частота хромосомних хвороб, а з віком батька - нові генні домінантні мутації.
3. Яким за рахунком є пробанд у сім'ї.
4. Національність. Частіше спостерігаються: а) хвороба Тея-Сакса у євреїв-ашкеназі; б) α -таласемія - у греків; в) серпоподібноклітинна анемія - у афроамериканців; д) β -таласемія - у жителів Південно-Східної Азії; е) муковісцидоз - у вихідців із Північної Європи та жителів Півдня України та інші.
5. Місце проживання сім'ї (для виключення ендемічної зони).
6. Місце проживання пращурів по материнській та батьківській лінії (для виключення споріднених шлюбів).
7. Місце роботи батьків та місце проходження служби у збройних силах батька (для виключення впливу мутагенних та тератогенних факторів).
8. Наявність хронічних захворювань у матері (серцево-судинної системи, органів дихання, діабет, епілепсія, ФКУ).
9. Несприятливий акушерський анамнез. Наявність репродуктивних втрат (самовикидні, мертвонародження, завмерлі вагітності, первинне непліддя) в анамнезі можуть свідчити про наявність збалансованої хромосомної мутації у батька чи матері.
10. Кількість вагітностей у матері пробанда, уточнити перебіг кожної з них, в якому терміні та з якої причини перервана вагітність.

11. Обтяжений сімейний анамнез. Наявність у сім'ї дітей із спадковою патологією, вадами розвитку, дітей, що померли в ранньому віці свідчать про успадкування патологічних генів або збалансованих хромосомних перебудов. У випадку смерті дитини слід отримати заключення патологоанатома.

12. Несприятливий перебіг вагітності, яка закінчилася народженням пробанда:

а) загроза переривання вагітності - при хромосомних та моногенних синдромах у плода;

б) затримка внутрішньоутробного розвитку – при хромосомних та моногенних синдромах, внутрішньоутробних інфекціях, радіаційному ураженні, багатоплідній вагітності, аплазії підшлункової залози;

в) маловоддя – при захворюваннях, що супроводжуються зниженням нормальної продукції сечі, при уроджених вадах розвитку;

г) багатоводдя - при вадах шлунково-кишкового тракту з порушенням функції ковтання;

д) мала рухомість плоду - при артрогрипозах.

13. Хвороби сибсів, причини їх смерті та вік, в якому вони померли.

14. Уточнити в матері:

а) якою за рахунком дитиною вона була в сім'ї?

б) чи є в сестер та братів діти?

в) кількість дітей у порядку народження, їх стан здоров'я?

г) якщо хтось із них помер, то в'яснити причину.

Після збору анамнезу описують фенотип хворого - сукупність зовнішніх та внутрішніх ознак організму.

II етап - складання родоводу.

Родовід - графічне зображення сімейного дерева.

Символи, які застосовуються для побудови родоводу

- здорова жінка
- здоровий чоловік
- пробанд
- шлюб
- кровноспоріднений шлюб
- повторний шлюб
- стать невідома
- аборт медичний
- викидень
- незареєстрований шлюб
- сибси
- монозиготні близнюки
- дизиготні близнюки
- померли
- безплідний шлюб
- безплідна, безплідний
- хворі

У залежності від мети дослідження, родовід може бути повним або обмеженим.

Правила складання родоводу:

1. Родовід потрібно починати складати з середини листа.
2. Родовід зображають графічно, для чого використовують символи.
3. Сибсів зображують справа наліво в порядку народження.
4. Усі члени одного покоління зображуються на одній лінії.
5. Родовід зручно почати складати з матері пробанда та її сибсів, потім – її родичів. Мати та її родичі розташовуються в родоводі справа. Батька та його родичів – зліва. Пробанда та його сибсів – посередині між сім'ями батька та матері.

6. Покоління позначають римськими цифрами зверху донизу. Звичайно цифри ставлять зліва від родоводу. Арабськими цифрами нумерують нащадків одного покоління (весь ряд) зліва направо послідовно. Чоловіка і жінку родоводу можна позначити тим же номером, але разом зі строчною буквою після цифри, якщо вони не кровно пов'язані з членами родоводу. Якщо один з подружжя не обстежений на наявність ознаки і його родовід не наводиться, бажано не зображати його взагалі. Кожний представник повинен мати свій код;

7. Вказують вік (дату народження) членів сім'ї цифрами біля символу.

8. Особисто обстеженого позначають значком (!).

9. Подружжя родичів пробанда можуть не відображатися в родоводі, якщо вони здорові і "не впливають" на виникнення захворювання.

10. Слід вказати дату складання родоводу.

11. Складання родоводу супроводжується легендою.

12. Покоління можна розміщати концентрично.

III етап – генеалогічний аналіз. По-перше слід уточнити, чи успадковується ознака, чи вона є наслідком нової мутації або дією тератогену; по-друге – визначити тип успадкування захворювання в даній сім'ї, по-третє – генотип батьків та ризик народження хворої дитини.

Встановлення спадкового характеру ознаки: якщо в родоводі зустрічається одна й та ж ознака декілька разів, то можна думати про спадкову природу.

Виключення фенкопій: якщо, патогенний фактор діяв на жінку впродовж усіх вагітностей, то в неї можуть народитися декілька дітей з однаковими уродженими вадами. Одні й ті ж професійні шкідливості або зовнішні фактори можуть викликати подібні захворювання у членів сім'ї.

Встановлення типу успадкування: розрахунки співвідношення числа хворих дітей до здорових дадуть невірне заключення про тип успадкування, оскільки при рецесивному захворюванні в поле зору лікаря не потрапляють сім'ї-носії, в яких народилися здорові діти. У такому випадку невиявлені сім'ї становлять, наприклад, при одній дитині і домінантному типі успадкування 1/2, а при рецесивному – 3/4. Таким чином, у розрахунки співвідношення хворих і здорових дітей слід вводити поправки на частку невиявлених дітей.

Близнюковий метод

Вивчення успадкування різноманітних ознак у близнюків дозволило з'ясувати особливості передачі спадкових захворювань, схильність до них, реалізацію однакового і неоднакового генотипу в різноманітних умовах середовища, причини прояву і ступінь вираження генів.

Наявність у монозиготних близнюків однакових ознак і однакових захворювань зветься *конкордантністю*, розходження в ознаках - *дискордантністю*. Якщо в монозиготних близнюків ступінь конкордантності вищий ніж у дизиготних, це говорить про спадковий характер захворювання. Важливо мати найбільш чіткі маркери конкордантності, якими є портретна подібність, група крові, дерматогліфіка, дані ЕЕГ і ЕКГ. Метод, що дозволяє з 100% достовірністю встановити монозиготність - це трансплантація ділянки шкіри.

Для вивчення ролі спадковості в походженні тієї або іншої ознаки німецький генетик К. Хольцингер запропонував формулу визначення *коефіцієнта успадкування (H)* і *коефіцієнта впливу середовища (E)*:

$$H = \frac{\% \text{ подібності МЗ} - \% \text{ подібності ДЗ}}{100\% - \% \text{ подібності ДЗ}},$$

де:

МЗ - монозиготні близнюки,

ДЗ - дизиготні близнюки .

Вважають, якщо $H=0,7$ і вище, то основна роль у виникненні захворювання належить спадковості, при $H=0$ ознака викликана чинниками середовища. Чим зумовлена дана ознака (спадковістю або чинниками середовища) вирішують наступним чином. Наприклад,

конкордантність по бронхіальній астмі в МЗ=47%, а в ДЗ=24%, тоді $H = 0,3 = 30\%$, $E = 100\% - 30\% = 70\%$, отже, ця ознака на 30% зумовлена спадковістю, а на 70% - впливом середовища.

Парна конкордантність - частка пар близнюків, у яких обидва партнери мають досліджувану ознаку серед усіх пар близнюків популяції, а не вибірково.

Пробандна конкордантність дає можливість визначити одним чи двома генами детермінується дана ознака.

$$Cp = \frac{C + 2C^*}{C + 2C^* + D}$$

де:

C - число конкордантних пар близнюків, у яких був зареєстрований лише один пробанд;

C* - число пар близнюків, у яких конкордантними були обидва близнюки;

D - число дискордантних пар близнюків.

Метод контролю за партнером, коли один із близнюків після впливу якогось чинника має порушення, а другий виступає в якості контролю. Дає можливість вивчити норму реакції даного генотипу і вплив на нього будь-яких чинників.

Дерматогліфіка - вивчення рисунку ліній долоні (пальмоскопія), пальців (дактилоскопія) і стопи (плантоскопія). Папілярний візерунок генетично детермінований (полігенна ознака), носить індивідуальний неповторний характер і не змінюється протягом усього життя. Він відрізняється в представників різноманітних рас і національностей. Вдалося зв'язати виникаючі зміни в структурі шкірного рельєфу з появою деяких спадкових захворювань.

Метод дерматогліфіки не потребує великих матеріальних витрат, дає можливість проконсультувати хворого на відстані, підтвердити клінічний діагноз; цим методом можна виявити носійство мутантних генів. Особливого поширення метод дерматогліфіки одержав при діагностиці різноманітних хромосомних синдромів. При цьому гребеневий рахунок може як збільшуватися, так і зменшуватися, можуть з'являтися додаткові складки, змінюватися розташування долонних ліній, розмір кута atd , що у нормі не перевищує 57° . Вивчення ліній на стопі застосовується з тією ж метою, але частіше використовується в наукових дослідженнях і рідше — у практичній медицині.

Цитогенетичні методи. Ці методи дозволяють за допомогою мікроскопа вивчити хромосоми людини, їх структурні особливості і виявити порушення числа та структури хромосом даного організму (хромосомні та геномні мутації). Їх використовують для:

- а) діагностики хромосомних хвороб;
- б) вивчення мутаційного процесу;
- в) дослідження нормального хромосомного поліморфізму в людських популяціях.

Методи:

1. Метод каріотипування.
2. Метод визначення статевого хроматину.
3. Нові методи – диференційоване фарбування хромосом, аналіз профазних та прометафазних хромосом, флуоресцентна гібридизація *in situ*.

Метод каріотипування

Основні показання до каріотипування:

- 1) при наявності множинних та ізольованих ВВР;
- 2) при уроджених вадах розвитку в дітей, які не відносяться до генного синдрому;
- 3) при звичних викиднях (2 та більше), мертвонародженнях у жінок та інш. репродуктивних втратах;
- 4) при підозрі на передачу сімейної транслокації;
- 5) для підтвердження діагнозу, встановленого методом дослідження статевого хроматину;

- 6) для допологової діагностики у випадку літнього віку матері або підозрі на передачу сімейної транслокації;
- 7) при підозрі на хромосомну хворобу;
- 8) при множинних вадах розвитку або ознаках дизморфій, етіологія яких не визначена клінічно;
- 9) відставання в розумовому розвитку нез'ясованої етіології;
- 10) порушення репродуктивної функції неясного генезу в жінок та чоловіків;
- 11) суттєва затримка розумового та фізичного розвитку в дітей;
- 12) пренатальна діагностика (ризик, пов'язаний з віком дитини, наявністю транслокації у батьків, народженням попередньої дитини з хромосомною патологією);
- 13) лейкози (дифдіагностика, оцінка ефективності лікування та прогнозу);
- 14) оцінка мутагенних дій (радіаційних, хімічних);
- 15) усі спонтанно абортвані та мертвнонароджені плоди;
- 16) діти з клінічними ознаками гермафродитизму;
- 17) безплідні подружні пари.

Об'єктом цитогенетичного спостереження можуть бути клітини, які діляться (соматичні, мейотичні, інтерфазні).

Матеріал біопсійний, отриманий шляхом пункції кісткового мозку, гонад, пухлин, ембріональних тканин, лімфатичних вузлів, селезінки та клітини хоріона. При пренатальній діагностиці – клітини амніотичної рідини, хоріона, плаценти або пуповинної крові плоду.

Найчастіше використовують метод культивування лімфоцитів периферичної крові (непрямий метод). Етапи цього дослідження: 1. забір крові (1-2 мл венозної крові, фітогемаглютинін, середовище); 2. додавання колхіцину за 2-3 години до закінчення культивування з метою зупинки поділу клітини на стадії метафази – метод метафазної пластинки). У випадках, коли необхідно провести детальний аналіз окремого району хромосоми, використовують стадію прометафази (хромосома редуплікувалася, але ще не конденсувалася) – прометафазний метод або метод високорозрішальної цитогенетики; 3. етап гіпотонізації («гіпотонічний шок») – додають гіпотонічний розчин хлориду кальцію або цитрату натрію, внаслідок чого клітини набухають, ядерна оболонка і міжхромосомні зв'язки розриваються і хромосоми вільно плавають у цитоплазмі; 4. фіксація клітинної суспензії сумішшю метанолу і оцтової кислоти (1:3), потім центрифугують, суспензію наносять на предметне скельце, фіксують, висушують; 5. фарбування - методом Гімзе, диференційованого та флуоресцентного фарбування. Барвник Гімзе фарбує усі хромосоми рівномірно по всій довжині. При цьому контуруються центромера, вторинні перетяжки.

Метод диференційованого фарбування – температурно-сольовий вплив на фіксовані хромосоми (фарбування акріхін-іпритом – Q-метод, фарба Гімза – G-метод). Після подібних впливів з'являється можливість виявити диски (смуги, бенди) на плечах хромосом (можна оцінити близько 200 – 400 ділянок). Кожне плече хромосоми ділиться на райони (нумерація їх здійснюється від центромеру до теломеру), яких у хромосомі звичайно 2 - 3, іноді в смугі виділяють субполосу. Наприклад, запис 1p3.6 означає 6-та смуга (або диск), 3-й район, коротке плече 1-ї хромосоми. Вважають, що забарвлені сегменти – гетерохроматинові, а незабарвлені – еухроматинові, в яких розміщені кодуючі послідовності ДНК.

Визначення статевого хроматину. Про стан статевих хромосом можна судити за статевим хроматином клітинних (інтерфазних) ядер, вивчення яких застосовується у клінічній практиці в якості доступного методу тест-діагностики. *X-статевий хроматин (тільце Барра)* - це невеличке утворення різної форми, яке чітко видиме у світловому мікроскопі в ядрі клітини на стадії інтерфази і щільно прилягає до мембрани ядра.

Більшість інтерфазних клітинних ядер жіночого організму містять тільця X-статевого хроматину, а в ядрах чоловічого організму він відсутній. Визначають відсоток вмісту статевого хроматину, тобто кількість тілець на 100 інтерфазних ядер. У нормі від 20 до 40% клітин жіночого організму і від 0 до 5% клітин чоловічого організму містять в ядрах тільця X-статевого хроматину. Вважають, що глибока статевий хроматину утворюється за рахунок гетерохроматизованої (спіралізованої) X-статевий хромосоми. У процесі гетерохроматизації

X-статева хромосома стає неактивною й у інтерфазному ядрі утворює глибоку X-статевого хроматину. Існує формула, що встановлює зв'язок між кількістю глибок X-статевого хроматину і статевих X-хромосом в одній клітині:

$$n = X - 1,$$

де: **n** - кількість глибок статевого хроматину,

X - кількість X-статевих хромосом.

При каріотипі 46,X кількість глибок статевого хроматину дорівнює ($n=X-1=0$), тобто в жіночого організму в ядрах клітин відсутня глибока статевого хроматину. Відповідно до гіпотези М. Лайон, у жіночому організмі впродовж перших двох тижнів ембріонального розвитку дві статеві X-хромосоми знаходяться в активному стані й обидві необхідні для нормального диференціювання статі. На 16-му тижні відбувається інактивація однієї статевої X-хромосоми соматичних клітин, і в жіночої особи, як і в чоловічої функціонує тільки одна X-статева хромосома. У такий спосіб досягається *ефект дози генів*, у результаті чого в жіночому організмі XX-статеві хромосоми утворюють таку ж кількість продукту, як і єдина X-статева хромосома. У процесі ембріогенезу інактивація X-статевої хромосоми у тканинах і органах людини відбувається з неоднаковим темпом, у результаті чого у плоду в той самий час у різних клітинах утримується різна кількість ядер із X-статевим хроматином.

Вміст X-статевого хроматину можна визначити в різноманітних тканинах плоду і провізорних органів людини.

Яка з двох X-статевих хромосом інактивується, залежить від випадку. Вважають, що в одній половині клітин жіночого організму інактивована одна X-статева хромосома, а в другій половині - інша. У зв'язку з цим у випадку рецесивного успадкування, зчепленого зі статтю, у жіночому організмі рецесивний мутантний ген X-статевої хромосоми компенсується домінантним нормальним геном іншої X-статевої хромосоми, чого не спостерігається в чоловічому організмі.

Існує декілька методів визначення *X-статевого хроматину*. Самий простий - визначення тілець Барра в зішкрібі клітин слизової оболонки щоки при фарбуванні ацеторсеїном. Злегка притискаючи шпатель, беруть зішкріб зі слизової оболонки щоки, розподіляють мазок на предметному склі і на 1-2 хв. додають барвник ацеторсеїн. Потім покривають препарат покривним скельцем і, злегка притискаючи, видаляють залишок барвника фільтрувальним папером. Препарат вивчають за допомогою світлового мікроскопа з імерсійним об'єктивом. Підраховують 100 інтерфазних ядер і кількість їх із глибоками X-статевого хроматину виражають у відсотках.

Використовуються й інші засоби фарбування X-статевого хроматину: за *Фельгеном*, *метиленим синім* із низькими значеннями рН, *крезил-віолетом* і ін.

Розроблені також методи підрахунку Y-статевого хроматина. У цьому випадку вивчають епітелій слизової оболонки щоки в чоловіків за допомогою люмінесцентної мікроскопії.

Показання до визначення X- і Y-статевого хроматина:

- 1) визначення статі за наявності гермафродитизму;
- 2) з метою визначення статі до народження дитини (при амніоцентезі), щоб у випадку виявленої патології або встановленні чоловічої статі при високому ризику хвороби, зчепленої зі статтю, вирішити питання про переривання або зберігання вагітності;
- 3) для діагностики спадкових захворювань, пов'язаних із порушенням числа статевих хромосом. У цьому випадку кількість глибок X-статевого хроматину в клітині може збільшуватися (замість однієї може бути 2-3) або зменшуватися (в жіночого організму може бути відсутній X-статевий хроматин);
- 4) для визначення хромосомної патології дітей із порушенням інтелекту;
- 5) для виявлення спадкової патології при первинній аменореї і ранній вторинній аменореї в жінок, а також безплідді в чоловіків.

Молекулярно-цитогенетичні методи

Метод молекулярної **флуоресцентної гібридизації in situ (FISH)** заснований на здатності хромосомної ДНК утворювати стійкі гібридні молекули з відомими за нуклеотидним складом ДНК (РНК та інш.) - пробями безпосередньо на препаратах

фіксованих клітин, хромосом та інтерфазних ядер з подальшим виявленням результату гібридизації по мітці – флуоресцентному сигналу в очікуваному місці. Препарат досліджують за допомогою люмінесцентного мікроскопа. Застосування цього методу дозволило перейти від вивчення морфології хромосом до аналізу послідовностей ДНК, що входять до їх складу.

У якості досліджуваного матеріалу можна використовувати не тільки цитогенетичні препарати, але і стандартно пофарбовані мазки крові, кісткового мозку або відбитки лімфовузлів, а також архівний гістологічний матеріал, який зберігається у вигляді парафінових блоків.

Вперше *in situ* гібридизація була описана у 1969 році, коли у якості мітки був використаний радіоактивний ^{32}P . В подальшому розробка нерадіоактивних систем маркування ДНК-зондів зробила цей метод безпечним та досить простим у виконанні.

В якості ДНК-проби (ДНК-зонда) можуть бути відносно невеликі фрагменти ДНК, комплементарні тій послідовності ДНК, що аналізується. Розмір зондів може варіювати від 90-100 тис. п.н. до декількох мільйонів п.н., тому в якості мішені можуть бути не тільки окремі хромосомні ділянки, але й уся хромосома.

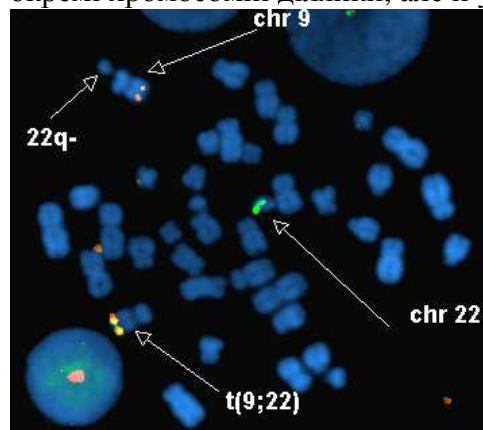


Рисунок 12. Картина гібридизації з локуспецифічним зондом LSI BCR/ABL Dual color, Dual Fusion

Ця нова методика дослідження каріотипу дає можливість об'єктивно оцінити розміри клону клітин, які несуть хромосомну аберацію, оскільки для вивчення стають доступні клітинні популяції в цілому. Метод флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) був розроблений для виявлення конкретних послідовностей

ДНК безпосередньо на цитологічних препаратах. Він дозволив перейти від вивчення морфології хромосом до аналізу послідовностей ДНК.

FISH є стандартом в діагностиці мікрodelецій, оскільки дані порушення в більшості випадків не можна виявити за допомогою традиційної цитогенетики.

Мікрodelеційні синдроми - це генетичні порушення розвитку, пов'язані з невеликими хромосомними делеціями, що зачіпають один або кілька генів.

Метод також дозволяє виявити делеції, інверсії, транслокації, дуплікації, та інші складні перебудови. Дво- і трьох кольорова флуоресцентна гібридизація *in situ* - застосування флуоресцентних барвників (родамін – червоний колір, флуоресцеїн ізотіоціанат – зелений колір) – використовується для обліку симетричних хромосомних аберацій, діагностики анеуплоїдій в інтерфазних ядрах.

Порівняльна геномна гібридизація (CGH)

Якщо живі клітини недоступні або вони не діляться в культурі, тоді хромосомний аналіз провести неможливо, що нерідко трапляється в онкоцитогенетичній практиці. Для таких ситуацій відносно недавно запропонований альтернативний підхід, не заснований на використанні метафазних хромосом пухлинних клітин. Запропонований метод - **порівняльна геномна гібридизація (CGH)**, виявляє профіль змін кількості копій кожного локусу (втрата хромосом, делеції, інсерції, ампліфікації) в зразку пухлинної тканини і дозволяє картувати ці зміни на нормальних метафазних хромосомах, тобто метод заснований на гібридизації *in situ* диференційно мічених зразків тотальної пухлинної ДНК пацієнта і референсної ДНК здорової особи.

Отже, існуючі молекулярно-цитогенетичні підходи і методи в клінічній цитогенетиці вирішують проблему точної ідентифікації будь-яких варіантів хромосомних порушень, дозволяють поставити точний генетичний діагноз з виявленням конкретної причини захворювання, що надзвичайно важливо для ухвалення правильного рішення при

допологовому обстеженні плоду, а також при медико-генетичному консультуванні пробанда та членів його родини. Таким чином, сучасні генетичні технології дозволяють провести комплексне диференційно-діагностичне обстеження, яке передбачає застосування стандартного хромосомного аналізу, молекулярно-цитогенетичного та молекулярно-генетичного методів.

Використовується в онкогенетиці. Райони делеції вміщують гени-супресори, а райони ампліфікації – онкогени.

ДНК-діагностика. Об'єкт дослідження (ДНК) залишається практично незмінною протягом життя організму, починаючи зі стадії запліднення яйцеклітини, і це дозволяє проводити дослідження на будь-якій стадії розвитку організму. За допомогою ДНК-діагностики можна вирішити наступні завдання:

- підтвердження клінічного діагнозу або диференційна діагностика в пацієнта;
- пресимптоматична діагностика - коли клінічні ознаки захворювання з пізнім дебютом відсутні, дозволяє здійснити превентивне лікування (хвороба Вільсона-Коновалова).
- пренатальна діагностика за ДНК плідного матеріалу (ворсини хоріона, клітини амніотичної рідини, кров плода), яка дозволяє попередити народження хворих дітей із тяжкими спадковими захворюваннями і дозволяє сім'ї, яка має хвору дитину зі спадковим захворюванням, народити здорову дитину.
- преімплантаційна діагностика за ДНК яйцеклітини, яка дробиться, заплідненої *in vitro*;
- визначення носійства ушкодженого гена для жінок у випадку Х-зчеплених хвороб.

Матеріал: у постнатальному періоді – ядромісні клітини крові; для допологової діагностики – клітини ворсин хоріона, амніотична рідина, кров плода.

Методи: прямі та непрямі.

Прямі методи ґрунтуються на пошуку мутацій, які призводять до хвороби. Вони є точними, можуть бути використані для підтвердження клінічного діагнозу, для прогнозу перебігу захворювання. Ці методи є інформативними в сім'ях без пробанда, оскільки аналіз мутацій можливий у батьків хворої дитини. Недостатком даного підходу є складність пошуку патологічних мутацій, особливо у великих генах.

Непрямі методи ґрунтуються на аналізі зчеплених із патологічним геном поліморфних маркерів. Певними умовами для проведення непрямой ДНК-діагностики є впевненість у клінічному діагнозі, відсутність генетичної гетерогенності та доступність необхідних членів сім'ї пробанда.

Етапи:

1. Отримання ДНК-зразків: виділення усієї ДНК (тотальної або геномної). Джерелом ДНК можуть бути лейкоцити периферичної крові (1 мл), хоріон (20-40 мг), культура клітин (5-10 мг), інколи достатньо 1 краплі крові, зішкребу букального епітелію.

2. Накопичення визначених фрагментів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) - метод ампліфікації (розмноження) ДНК, у кількості, яка в мільйон раз перевищує вихідну. У відповідній нуклеотидній послідовності кінців ділянки, яка досліджується, синтезуються два олігонуклідних праймера (затравки), довжиною 20 - 30 пар нуклеотидів. Процес ампліфікації циклічний. Кожний цикл включає 3 стадії: температурна денатурація ДНК (розподіл ДНК на два ланцюги), приєднання праймерів до комплементарних послідовностей одноланцюгових молекул, синтез полінуклеотидних ланцюгів на одноланцюгових молекулах у межах приєднаних праймерів за допомогою полімерази.

3. Рестрикція ДНК на фрагменти. Розрив дволанцюгових ДНК за допомогою рестриктаз у межах визначених для кожного фрагменту послідовностей 4 пар нуклеотидів.

4. Електрофорез фрагментів ДНК. Фрагменти ДНК рухаються в гелі під дією постійного електричного струму від негативного полюсу до позитивного. Швидкість руху фрагментів залежить від його розмірів – чим більша молекулярна маса, тим повільніше він

рухається. Кожний фрагмент ДНК займає визначене положення у вигляді дискретної полоски в конкретному місці. Довжину кожного фрагменту визначають шляхом порівняння пройденої фрагментом відстані з відстанню, яку пройшов стандартний зразок ДНК.

5. Візуалізація і ідентифікація фрагментів ДНК. З метою візуалізації гель обробляють бромідом етідія. При ультрафіолетовому опроміненні поверхня геля світиться в червоній ділянці спектру.

Сучасні методи ДНК-діагностики: сайт-спрямований мутагенез, технологія рекомбінантних ДНК, Southern-блот.

1. *Аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.* У молекулах ДНК відкрито явище так званого *рестрикційного поліморфізму*, пов'язаного з мутаціями в сайтах впізнавання для певної рестриктази. У результаті фермент неідеальний розрізати ДНК. За наявності специфічних ДНК-зондів із радіонуклідною міткою і рестриктаз можна проаналізувати послідовність нуклеотидів у ДНК.

2. *Аналіз поліморфізму мікросателітних послідовностей.* У 1985 р. Е. Джефріс встановив для генів молекули ДНК одну особливість, унікальну для кожної людини. На основі мінісателіту інтронної послідовності міоглобіну він створив зонд ДНК, що впізнає гіперваріабельну ДНК. ДНК витягають із проби і за допомогою рестриктаз розрізають на відрізки, а потім ідентифікують радіонуклідними маркерами (зондами), що специфічно приєднуються до відрізків ДНК. Ці відрізки потім виділяють і переносять на рентгенівську плівку. Картина для кожного випадку строго специфічна і дає можливість провести "генетичну дактилоскопію", що використовується в судово-медичній практиці, для діагностики спадкових захворювань, що включає перевірку майбутніх батьків, новонароджених дітей, зародків в утробі матері на наявність, наприклад, м'язової дистрофії Дюшена, кістозного фіброзу і т.д.

3. *Рестрикційний аналіз ДНК* дозволяє встановлювати розходження в окремих парах нуклеотидів, що важливо при підтвердженні діагнозу серпоподібноклітинної анемії (заміна АТ на ТА). Встановлено, що заміна відбувається в гені, що кодує β -ланцюг гемоглобіну людини, у сайті, чутливому до рестриктази Ddel. Фрагменти ДНК, отримані при рестрикційному аналізі в здорової і хворої людини можна порівняти за допомогою методу *гібридизації за Саузерном*, використовуючи як зонд ДНК ген β - гемоглобіну з радіонуклідною міткою. Цим методом можна визначити наявність мутантного гена в геномі ембріона за декілька місяців до народження. Для цього необхідно культивувати клітини, отримані при амніоцентезі.

4. *SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism)* – метод аналізу конформаційного поліморфізму одноланцюгової ДНК – реєстрація відмінностей електрофоретичної рухливості одноланцюгових ДНК, однакових за величиною, але різних внаслідок нуклеотидних замін у просторовій організації молекули. Використовується для виявлення точкових мутацій. Фрагмент ДНК розміром від 300 до 800 нуклеотидних пар.

5. *HA (Heteroduplex Analysis)* – в ампліфікаційній суміші поряд з гомодуплексами, реєструються гетеродуплекси між нормальним і мутантним ланцюгом ДНК. Гетеродуплексні молекули за електрофоретичною рухливістю відрізняються від гомодуплексних внаслідок конформаційних особливостей у місцях неспівпадання нуклеотидів. Використовують для виявлення мутацій, що знаходяться у гетерозиготному стані, а також інсерцій і делецій.

6. *DGGE* — денатуруючий градієнтний гель-електрофорез. ДНК-дуплекси піддаються міграції в гелі з градієнтом денатуруючих умов.

7. *CCM (Chemical cleavage of mismatch)* – метод гібридизації міченої ДНК-проби з тією, що досліджується. Мутації виявляють за допомогою хімічного розщеплення неспарених основ при додаванні тетрахлориду амонія. Цим методом тестуються ДНК розміром до 1 тисячі пар нуклеотидів.

Група захворювань, гени яких локалізовані, але поки що не ідентифіковані, є найбільш динамічною. Всього в каталозі спадкових захворювань Мак-Кьюсика більше 10 300 записів. На даний час ДНК-діагностика запроваджена приблизно для 1000 хвороб. Рутинна ДНК-діагностика 385 хвороб проводиться в 280 лабораторіях Західної Європи. Одна

лабораторія діагностує 10-12 хвороб. Однієї лабораторії достатньо для обслуговування 300 сімей на рік.

В Україні діагностика спадкових хвороб проводиться в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України, Українському науковому центрі медичної генетики АМН України, Інституті ПАГ АМН України, Київській медичній академії післядипломної освіти лікарів та провізорів ім. П.Л. Шупика.

Біохімічні методи – комплекс досліджень, які дозволяють виявити різноманітні порушення обміну речовин. Вони включають:

а) дослідження первинного ензимопатичного дефекту;
б) розпізнавання хворих серед великих популяцій і виявлення носіїв патологічних генів із використанням скринуючих програм, дають можливість перевіряти усіх новонароджених на наявність деяких генетичних дефектів на доклінічному етапі.

Скринінг може бути *селективним* (серед групи ризику - "просіювання") або *масовим* (обстеження усіх новонароджених з метою раннього виявлення на доклінічній стадії захворювання, яке можна лікувати).

Етапи скринінгу:

1. первинний скринінг - виявлення хворих за допомогою простих біохімічних тестів;
2. уточнення діагнозу - ідентифікація хворих із застосуванням точних біохімічних методів дослідження (ТМС, газорідинна хроматографія та інш.).

Показання до селективного скринінгу:

- 1) затримка психомоторного розвитку дітей (розумова відсталість у старшому віці);
- 2) неврологічні порушення (судоми, зниження тонуусу, спастичні парези);
- 3) диспептичні явища, непереносимість окремих продуктів, порушення вигодовування;
- 4) затримка і порушення фізичного розвитку;
- 5) катаракта, порушення слуху, зору, специфічний колір і запах сечі, шкірні прояви.

Можуть застосовуватися якісні та напівкількісні методи.

Деякі скринінг-тести.

Проба сечі на білок із сульфосаліциловою кислотою. На темному фоні розглядають взірець, мутність оцінюють у +.

Проба Фелінга на алкаптонурию, фенілкетонурию, гістидинемію. До сечі додають заліза хлорид. Наявність синьо-зеленого або сіро-зеленого забарвлення свідчить про позитивний результат проби (рівень фенілаланіну 0,15 г/л або 16 мг%. Діагностика можлива з 2-го місяця життя дитини. Для діагностики в новонароджених застосовується тест Гатрі.

Проба на кетоніві тіла. До сечі додають розчин натрію нітропрусиду і їдкий натр, а потім крижану оцтову кислоту і визначають колір. Реакція позитивна, якщо після додавання оцтової кислоти розчин зберігає вишнево-червоне забарвлення (позитивною вважають пробу і при слабо-рожевому забарвленні). Застосовується для діагностики цукрового діабету, ниркового діабету, глікогенотиреотоксикозу, акромегалії. Оцінюють у +.

Проба з цетилтриметиламонія бромідом (ЦТАБ) на глікозаміноглікани (мукополісахариди). Реактив: розчин ЦТАБ у 1М цитратному буфері; рН 5,75. До сечі додають розчин ЦТАБ і спостерігають утворення преципітації впродовж 30 хв. Пластівчастий осад спостерігається у хворих із синдромами Гурлера, Хантера, Марфана, ревматоїдним артритом і ін.

Тест із толуїдиновим синім на глікозаміноглікани (мукополісахариди). Реактив: розчин толуїдинового синього в оцтовій кислоті, етанол 95%. Толуїдиновий синій реагує з кислотними глікозаміногліканами як катіоновий барвник, утворюючи стійку пурпурову каблучку на блакитному фоні.

Йод-азидна проба на цистин. До сечі, висушеної на фільтрувальному папері, додають йод-азидний реактив і спостерігають за вицвітанням темно-коричневого забарвлення. Якщо

вицвітання відбувається протягом 5 хв., у зразку міститься цистин або гомоцистин у підвищених концентраціях.

Проба Селіванова (на фруктозу). Резорцин розчиняють у концентрованій соляній кислоті, підігрівають на водяній бані. За наявності фруктози спостерігається інтенсивне червоне забарвлення.

Проба на галактозу і лактозу. До сечі додають концентрований розчин аміаку і NaOH. Нагрівають до кипіння, поява яскраво-жовтого забарвлення свідчить про позитивну пробу.

Проба на порфірію. Пробу проводять із сечею або фекаліями, до яких додають аміловий спирт, крижану оцтову кислоту й ефір у рівних кількостях. Поява діамантово-рожевої флуоресценції в УФ-променях доводить наявність порфірину.

Навантажувальні проби - використовуються для визначення гетерозиготності при фенілкетозурії (ФКУ), галактоземії, хворобі Тея-Сакса та ін. У нормі вміст фенілаланіну (ФА) в плазмі крові 0,04 г/л (4 мг%). У хворих на ФКУ - 0,4-0,6 г/л (40-60 мг%). Визначення гетерозиготного носійства проводять так: вводять внутрішньовенно фенілаланін і визначають його рівень у плазмі крові через певні проміжки часу. Якщо людина гомозиготна (AA) і не несе гена ФКУ, то через 4 години від початку дослідження рівень ФА в крові приходить до норми. У гетерозигот, що несуть ген а (Aa), рівень ФА буде підвищений і через 4 години після початку дослідження.

Популяційно-статистичний метод вивчення спадковості дозволяє виявити: частоту різноманітних генотипів у даній популяції; спадкові захворювання, що зустрічаються в ній і їх частоту; співвідношення гомо- і гетерозигот. Аналіз починається з вибірки осіб із популяції, потім встановлюється частота появи досліджуваних фенотипових ознак і частота зустрічальності генів, що контролюють дані ознаки. В основу популяційно-статистичного методу взято закон Харді-Вайнберга, який дозволяє визначити частоту появи різноманітних генотипів у популяції, що вільно схрещуються, якщо в ній не відбувається природний добір.

Метод моделювання. Моделювання спадкової патології можна здійснити на молекулярному, клітинному й організменному рівнях. Спадкову патологію людини вивчають на моделях бактерій, інбредних, мутантних і трансгенних лініях тварин. При цьому для вивчення особливостей перебігу і лікування захворювання в людини використовують інший об'єкт, що має подібність із першим за рядом ознак. Наприклад, у людини зустрічається захворювання галактоземія, а в бактерій групи кишкової палички - неактивність ферменту галактозо-1-фосфат-уридил-трансферази.

На тваринах (миші, пацюки, хом'яки, гвінейські свинки) успішно моделюють спадкові аномалії, пов'язані з генними мутаціями - м'язову дистрофію, пігментну дегенерацію сітківки, гемофілію, цукровий діабет і ін. На інбредних (що мають однаковий генотип) лініях тварин легко встановити роль генотипу і зовнішнього середовища у виникненні цілого ряду захворювань, вивчити генетичну схильність до появи пухлин, тяжкість перебігу променевої хвороби.

Трансгенні тварини несуть чужорідні гени, введені методом генетичної інженерії. Вони є моделями того або іншого захворювання, тому що несуть гени, які контролюють виникнення цього захворювання в людини. Наприклад, моделі на мишах для вивчення м'язової дистрофії Дюшена і розсіяного склерозу.

Математичне моделювання дає можливість інтерпретувати параметри генних частот, селективної переваги, або, навпаки, несприятливості окремих генотипів, швидкості мутацій і т.д.

Синдромологічний підхід до діагностики спадкових хвороб. Добре відомо, що в спадковій патології не існує патогномонічних ознак. Частіше всього одна й та ж ознака зустрічається при різних синдромах. Так, синдроми можна розділити за ознаками:

1. Ріст, тілобудова: а) асиметрія тулуба, обличчя та кінцівок; б) макросомія, випередження фізичного розвитку; в) ріст високий; г) ріст низький;
2. Обличчя: а) губа тонка верхня; б) губи товсті; в) обличчя округле; г) обличчя сплющене і т.д.

Так, поступово від ознаки до ознаки, звужується коло пошуку того чи іншого синдрому.

5.3. Контрольні питання:

1. Клініко-генеалогічний аналіз спадкової патології. Основні задачі, покази для проведення.
2. Методика складання родоводу, порядок збору генеалогічної інформації, особливості збору анамнестичних даних.
3. Цитогенетичні методи дослідження.
4. Метод визначення статевого хроматину. Визначення Y-хромосоми. Експрес - діагностика статі.
5. Біохімічні та молекулярно-генетичні методи дослідження.
6. Скринуючі програми.
7. Сучасні молекулярно-генетичні методи діагностики спадкової патології.
8. Близнюковий метод. Коефіцієнт успадкування.

5.4. Заключний етап:

Оцінюється поточна діяльність кожного студента упродовж заняття, стандартизований кінцевий контроль, проводиться аналіз успішності студентів, оголошується оцінка діяльності кожного студента і виставляється у журнал обліку відвідувань і успішності студентів. Староста групи одночасно заносить оцінки у відомість обліку успішності і відвідувань занять студентами, викладач засвідчує їх своїм підписом.

Викладач коротко інформує студентів про тему наступного заняття методичні прийоми щодо підготовки до нього, рекомендує літературу за темою наступного заняття: основну та додаткову.

VI. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗАНЯТТЯ:

6.1. Матеріали контролю базисної (вихідного рівня) підготовки студентів:

тестові завдання (додаються).

6.2. Матеріали для методичного забезпечення основного етапу заняття:

історії хвороби, таблиці, набори аналізів, лікарські засоби.

6.3. Матеріали для заключного етапу заняття: набір тестових завдань, клінічних ситуаційних задач II-III рівня засвоєння (додаються).

6.4. Матеріали для методичного забезпечення самопідготовки студентів.

Викладені у відповідних методичних вказівках.

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Які методи дозволяють достовірно визначити зиготність близнюків?

- А) дерматогліфічний, біохімічний
- Б) полісимптомний, змішана культура лімфоцитів
- В) генної дактилоскопії, шкірного трансплантату
- Г) каріотипування, контроль по партнеру

2. Гетерозиготами є:

- а) діти хворого аутосомно-рецесивним захворюванням
- б) доньки хворого Х-зчепленим рецесивним захворюванням
- в) батьки хворого аутосомно-рецесивним захворюванням
- г) всі відповіді правильні
- д) всі відповіді неправильні

3. Клініко-генеалогічний аналіз показаний при наявності в сім'ї:

- а) моногенного захворювання
- б) мультифакторіального захворювання

в) обтяженого акушерського анамнезу

г) вроджених вад серця

4. Монозиготні близнюки – це:

а) одностатеві близнюки; б) різностатеві близнюки; в) близнюки, які мають одну і ту саму групу крові системи АВО; г) діти, які розвиваються з однієї ж яйцеклітини, заплідненої одним сперматозоїдом; д) діти, що розвиваються з однієї яйцеклітини, заплідненої двома сперматозоїдами.

5. Для аутосомно-рецесивного типу успадкування характерно:

а) двостороння генетична обтяженість

б) враженість осіб різних статей

в) народження вражених дітей у здорових батьків

г) народження хворих дітей в родинних шлюбах

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

1. Вкажіть, як називається організм, частина клітин якого містить аномальний набір хромосом: а) трисомік; б) триплоїд; в) мозаїк.
2. Вкажіть, які з перерахованих захворювань пов'язані з порушенням числа хромосом: а) хвороба Дауна; б) синдром Клайнфельтера; в) гемофілія; г) трисомія; д) дальтонізм.
3. Вкажіть, які з перерахованих захворювань пов'язані з порушенням числа аутосом: а) дальтонізм; б) хвороба Дауна; в) синдром Патау; г) синдром Едвардса; д) синдром Клайнфельтера.
4. Які види хромосомних аномалій не зустрічаються у живонароджених: а) трисомії по аутосомах; б) трисомії по статевих хромосомах; в) моносомії по аутосомах; г) моносомія по Х-хромосомі; д) нулісомія по Х-хромосомі.
5. Які мутації відносяться до геномних: а) інверсії, транслокації, дуплікації, делеції; б) поліплоїдії, анеуплоїдії; в) триплоїдії, тетраплоїдії; г) внутрішньохромосомні та міжхромосомні перебудови.

Задачі:

Задача 1. Дочка гемофіліка виходить заміж за сина іншого гемофіліка, наречений і наречена не хворіють на гемофілію. Визначте ймовірність народження хворої дитини.

Задача 2. Міоплегія (періодичні паралічі) передаються по спадковості як домінуюча ознака. Визначте ймовірність народження дітей з аномалією в сім'ї, де батько гетерозиготний, а мати не страждає моноплегією.

Задача 3. Одна з форм цистинурії (порушення обміну 4 амінокислот) успадковується як АР, але у гетерозигот спостерігається лише підвищений вміст цистину в сечі, у гомозигот - утворення цистинових каменів в нирках. 1) Визначте можливі форми прояву цистинурії у дітей в сім'ї, де один з подружжя страждає на це захворювання, а інший мав лише підвищений вміст цистину в сечі. 2) Визначте можливі форми прояву цистинурії у дітей в сім'ї, де один з подружжя страждав каменями нирок, а інший був нормальним щодо цієї ознаки.

Задача 4. Розшифруйте умовні позначення

а) del	г)t-	ж) 47,XY+15p+
б) 46, Xi(Xq)	д)47, XY+G	з) 45,XX-D-G+t(DqGq)
в)46, XXr(18)	е)46, XY3q+	

Задача 5. Вкажіть у відповідних графах таблиці кількість автосом, статевих хромосом та повний каріотип даного захворювання.

Назва	Кількість		Каріотип
	автосом	статевих хромосом	
а) Дауна			

б) Шерешевського -Тернера			
в) Клайнфельтера			
г) трисомія			
д) Патау			
е) Едвардса			

Задача 6. Вкажіть у відповідних графах таблиці назви синдромів захворювань та стать даної особи у відповідності з наступними каріотипами:

Каріотип	Назва	Стать організму
47,ХУ21+		
46,ХУ		
45,XX15 ²¹		
47,XXX		
47,ХХУ		
45,Х		
47,ХУ13+		
47,XX18+		
45,XX21/21		

VIII. ЛІТЕРАТУРА:

7.1. Основна:

1. Балахонов А.В. Ошибки развития. - "ЭЛБИ-СПб", 2001. - 288 с.
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. - К.: Здоров'я, 2001. - 136.
3. Генеалогічний метод дослідження спадковості людини: Методичні рекомендації для практичних занять клінікоординаторів, викладачів медучилищ та студентів медінституту з розділу "Медична генетика". - Львів, 1993.
4. Гершензон Г.М. Основы современной генетики. – К.: Наукова думка, 1979. - 508 с.
5. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. — М.: Наука, 1999.
6. Лазюк Г.И., Лурье И.В. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. - М., 1983.
7. Мислицький В.Ф., Пішак В.П., Проняєв В.І. Спадкові синдроми. - Чернівці: Прут., 1998.– 312 с.
8. Наследственные болезни и медико-генетическое консультирование: Под ред. Шаболина В.Н.1991.
9. Пішак В.П., Мецишин І.Ф., Пішак О.В., Мислицький В.Ф. Основи медичної генетики. - Чернівці, 2000. - 248 с.
10. Петров Д.Ф. Цитологические основы наследственности. - 1973.
11. Сміян І.С., Банадига Н.В., Багірян І.О. Медична генетика дитячого віку. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2003. – 183 с.

7.2. Додаткова:

1. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии. – РВПиП. – 2006. - №1. – С. 10.
2. Актуальность и возможность ранней диагностики синдрома Прадера-Вилли. – Педиатрия. – 2006. - №3. – С.117.
3. Врач общей практики и его роль в диагностике и профилактике генетических болезней. Метод родословных. – Российский семейный врач. – 2005. - №2. – С. 16.
4. Генетика для практического врача: уч. пособие / Кривошеенко Г.Н. - 1996.
5. ДНК-диагностика наследственных заболеваний у детей в Российской Федерации: состояние и проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - №5. - С. 9-13.

6. ДНК-діагностика найбільш поширених в Україні спадкових захворювань моногенної природи // Перинатологія та педіатрія. - 2000. - №1. - С. 3-6.
7. Синдром Дауна: діагностика, опіка, запобігання. Під ред. Євтушок Л.С. – Луцьк: Вісник, 2003. – 153 с.
8. Синдром Дауна. Медико-генетическое и социально-психологический портрет. Под ред. Барашнева Ю.И. – М.: «Триада-Х», 2007. – 280 с.
9. Случай деления длинного плеча хромосомы 18 у ребенка 2 мес. - Педиатрия. – 2006. - №3. –С. 12.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

Тема №2 Загальна характеристика хромосомних хвороб. Клініка та діагностика основних форм хромосомних хвороб.

I Актуальність теми:

Медична генетика вивчає взаємодію спадкових та середовищних чинників у формуванні як нормальних, так і патологічних ознак, конкретні механізми реалізації спадкової конституції людини. Згідно з положенням сучасної медицини, будь-яка патологія людини в більшій чи меншій мірі пов'язана із спадковістю. Цілком очевидно, що без розуміння ролі генетичних факторів в етіології й патогенезі захворювань не можна проводити ефективне лікування не тільки вродженої та спадкової патології, але й широкого кола захворювань із спадковою схильністю, питома вага яких в структурі захворюваності, смертності та інвалідизації населення постійно збільшується.

Метою вивчення теми є необхідність отримання базових знань, без яких сьогодні неможливо зрозуміти складний механізм формування генетичних аномалій та їх роль у розвитку хромосомної патології.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Знати етіологію й цитогенетику хромосомних хвороб.
2. Знати патогенез хромосомних хвороб.
3. Знати типи порушень в хромосомному наборі: структурні, числові.
4. Тракувати каріограми в нормі та при патології.
5. Знати характеристики хромосомних хвороб та особливості клінічних проявів окремих хромосомних синдромів.
6. Розпізнати загальні прояви хромосомної патології, діагностувати природжені морфогенетичні варіанти, правильно використовувати відповідну термінологію при описі клінічної картини та фенотипу хворого, визначити необхідність додаткового обстеження, включаючи специфічні генетичні методи.
7. Засвоїти зміст, поняття, ефекти хромосомного і геномного імпринтингу. Тракувати поняття «Однобатьківська дисомія» та «Хромосомний поліморфізм».
8. Пояснювати генетичну гетерогенність клінічно подібних форм захворювань.

9. Вміти на основі отриманих знань та навичок провести медико-генетичне обстеження хворого з хромосомною патологією, призначити необхідне обстеження, вміти інтерпретувати їх дані, провести диференційний діагноз в межах суміжних нозологій та вибрати тактику ведення пацієнтів з хромосомними захворюваннями.
10. Проводити профілактичні заходи, спрямовані на запобігання виникнення спадкової та вродженої патології, та зниження частоти найбільш поширених захворювань мультифакторіальної природи.
11. Самостійно опрацювати і підготувати виступ до 5 хвилин за темою заняття. За можливості - продемонструвати на прикладі клінічного випадку.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

Розвинути уявлення про генетичні механізми розвитку хромосомної патології та на матеріалі теми розвинути почуття відповідальності за своєчасність і правильність професійних дій. Продовжити формування клінічного мислення майбутнього лікаря загальної практики щодо своєчасного встановлення попереднього та верифікації діагнозу, визначення тактики обстеження та ведення хворих при найбільш поширених хромосомних захворювань.

IV. Міждисциплінарна інтеграція

<i>Дисципліни</i>	Знати	Вміти
14. Анатомія 15. Нормальна фізіологія 16. Гістологія 17. Патофізіологія 18. Загальної гігієни та екології людини 19. Пропедевтика дитячих хвороб	Знати анатомічні особливості плода та дітей раннього віку Знати генетичні аспекти росту і розвитку плода, особливості ембріонального і фетального періодів внутрішньоутробного розвитку. Фізіологічні особливості дитячого організму. Знати закони Менделя. Спадкові форми патології. Стигми дизембріогенезу. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі. Класифікація хромосомних хвороб. Екзогенні чинники та їх роль у	Вміти використовувати отримані знання для розуміння генетичних механізмів підтримання гомеостазу. Пояснювати узгодженість характеру порушень з етапами онтогенезу (гамето-, ембріо-, фетопатія.)

	<p>виникненні мутацій при хромосомній патології.</p> <p>Розпізнавати загальні прояви спадкової патології, діагностувати вроджені морфогенетичні варіанти.</p> <p>Зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію, проаналізувати ознаки хвороби в сім'ї.</p> <p>Виявляти особливості клінічних проявів хромосомних хвороб.</p> <p>Формулювати діагноз згідно класифікації.</p> <p>Виявляти стигми дизембріогенезу та симптоми хромосомної патології при обстеженні.</p>	
--	---	--

V. Зміст теми заняття

ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ ЛЮДИНИ

Хромосомні хвороби – це велика група вроджених спадкових захворювань, обумовлених геномними мутаціями або структурними змінами окремих хромосом, що клінічно характеризуються множинними (численними) вродженими вадами розвитку (ВВР) різного ступеню вираженості.

Загальна частота хромосомних хвороб серед новонароджених становить 0,6 - 1,0 %. В структурі множинних вад розвитку хромосомна патологія складає приблизно 30 % від загального числа усіх вад розвитку у новонароджених.

Хромосомні порушення у дітей, які народились з тими чи іншими вадами розвитку, вцілому реєструються у 10 % випадків, а серед тих, хто має множинні вади - до 50 %. Серед дітей з вродженими вадами розвитку (ВВР), народжених раніше строку, частота хромосомної патології сягає 18 %, а за наявності комплексних вад - більше 45 %. У 15 % пацієнтів з недиференційованими формами розумової відсталості, вадами та мікроаномаліями розвитку також реєструються хромосомні аномалії.

Крім того, за результатами проведених досліджень хромосомними аномаліями обумовлено приблизно 45 % усіх випадків спонтанних абортів та близько 6-7 % мертвонароджень. Найбільша частота хромосомної патології зафіксована в матеріалі ранніх

спонтанних абортусів, а близько 30 % усіх запліднених яйцеклітин гине в передімплантаційному періоді (перші 10 днів) через наявність хромосомних аномалій. Таким чином, більшість хромосомних порушень у людини несумісні навіть з ранніми етапами ембріогенезу.

Натепер у людини відомо більше 700 хвороб, що пов'язані зі зміною кількості чи структури хромосом. Приблизно в 25 % реєструються аутосомні трисомії, 46 % — патологія статевих хромосом. Структурні хромосомні перебудови, серед яких частіше зустрічаються транслокації та делеції, варіюють в межах 10 %.

Причини виникнення хромосомної патології

Хромосомні хвороби формуються внаслідок ушкодження геному, що виникає при дозріванні гамет, в процесі запліднення та на ранніх стадіях дроблення зиготи.

Етіологічними факторами хромосомної патології є геномні та хромосомні мутації, що виникають в статевих клітинах одного з батьків. Проте у спадок декільком поколінням передається не більше 3- 5 % з них.

Мутації (лат. mutatio — зміна) — це стійкі (такі, що можуть бути успадковані) порушення структури спадкового матеріалу на різних рівнях його організації, що виникають під впливом ендогенних та екзогенних факторів, та призводять до змін тих чи інших ознак організму.

Процес виникнення мутацій отримав назву мутагенезу. Розрізняють **спонтанні та індуковані мутації**.

Спонтанні мутації виникають самовільно протягом життя. За нормальних умов довкілля у клітинах щохвилини спонтанно виникає близько 130 ушкоджень ДНК, переважна більшість яких репарується протягом декількох хвилин.

Індуковані мутації – це зміни геному, що виникають під впливом несприятливих чинників довкілля або в умовах експерименту.

Такі чинники називають мутагенними. До них відносяться:

- хімічні мутагени (окислювачі, пестициди, деякі харчові добавки, розчинники і т.інш.)
- фізичні мутагени (іонізуюче, ультрафіолетове випромінювання, занадто висока або низька температура та інш.)
- біологічні мутагени (ретровіруси, ретротранспозони, продукти обміну речовин)

Мутації з'являються переважно за реплікації ДНК, порушень процесів її репарації та генетичної рекомбінації.

Вирізняють:

- геномні мутації (кратні зміни числа хромосом),
- хромосомні мутації або хромосомні аберації (структурні та чисельні зміни хромосом)

- генні мутації (зміни молекулярної структури генів)

Геномні мутації

Геномні мутації пов'язані зі зміною кількості хромосом та виникають внаслідок порушень нормального перебігу процесів мітозу та мейозу.

У людини визначені **поліплоїдії** (три- і тетраплоїдія) та **анеуплоїдія**.

Поліплоїдія — збільшення числа хромосом, кратне гаплоїдному ($3n$, $4n$, $5n$ і т.д.). Вважається, що виникають внаслідок подвійного запліднення ті відсутності першого мейотичного поділу. Ембріони людини з подібними аномаліями не життєздатні.

Анеуплоїдія (гетероплоїдія) — не кратне гаплоїдному зменшення або збільшення числа хромосом в диплоїдному наборі ($2n+1$, $2n-1$ і т.д.). Найвірогіднішою причиною цієї аномалії може бути нерозходження в процесі мейозу будь якої пари гомологічних хромосом у одного з батьків. Як наслідок, одна з гамет буде містити на одну хромосому більше, друга — менше. За запліднення злиття таких аномальних гамет з нормальною призводить до формування зиготи зі зміненим числом хромосом у порівнянні з диплоїдним набором, характерним для даного виду: нулесомія ($2n - 2$), моносомія ($2n - 1$), трисомія ($2n + 1$), тетрасомія ($2n + 2$) і т.інш.

Зазвичай у людини спостерігається зменшення (моносомія) або збільшення (трисомія) на одну, дуже рідко - на дві та більше хромосоми. При цьому з усіх варіантів анеуплоїдій зустрічаються тільки трисомії аутосом, полісомії за статевими хромосомами (три-, тетра- й пентасомії), а з моносомій реєструється тільки моносомія хромосоми X, за якої формується синдром Шерешевського-Тернера ($45, X_0$).

Трисомія — наявність трьох гомологічних хромосом у каріотипі. Наприклад, трисомія 21 за синдрому Дауна, трисомія 18 за синдрому Едвардса, при формуванні синдрому Патау визначається трисомія хромосоми 13.

Моносомія — наявність тільки однієї з двох гомологічних хромосом. За моносомії аутосом нормальний розвиток ембріона неможливий.

Хромосомні мутації

Хромосомні мутації - це зміни структури хромосом. Перебудови в межах однієї хромосоми — внутрішньохромосомні мутації (делеції, інверсії, дуплікації, інсерції), при залученні двох і більше хромосом — міжхромосомні мутації (транслокації).

- делеція — втрата ділянки хромосоми;
- інверсія — поворот ділянки хромосоми на 180° ;
- дуплікація — подвоєння ділянки хромосоми;
- інсерція — перестановка ділянки хромосоми;
- транслокація — перенесення ділянки хромосоми або цілої хромосоми на іншу.

У людини визначаються усі типи хромосомних мутацій

Цитогенетика хромосомних хвороб

Ідентифікація хромосомних аномалій забезпечує встановлення діагнозу, отримання інформації щодо перебігу захворювання, а також можливого ризику повторного прояву даного генетичного захворювання в сім'ї.

Структуру та функції окремих хромосом або хромосомного набору в цілому досліджує **цитогенетика**. **Клінічна цитогенетика** вивчає аномалії хромосом в поєднанні з клінічними проявами хромосомної патології.

Цитогенетичний метод (метод хромосомного аналізу) ґрунтується на мікроскопічному дослідженні структури і кількості хромосом.

Вивчення хромосом людини відіграє суттєву роль в діагностиці, прогнозі та моніторингу ефективності лікування не тільки в медичній генетиці, але й педіатрії, гематології, онкології, ендокринології та т.інш.

Характеристика хромосом

Хромосома – це структурний елемент ядра клітини, що здатний до самовідтворення, та складається з ДНК і великої кількості ядерних білків різного типу.

Всі хромосоми містять дуже довгий безперервний полімеризований ланцюг ДНК, що включає гени, регуляторні елементи та проміжні нуклеотидні послідовності.

Середня хромосома людини близько 45 мкм довжиною та містить 130x10⁶ пар основ.

Термін «хромосома» введено німецьким анатомом Вальдейером (H.W.G. Waldeyer.) у 1888 році для позначення пофарбованих ниткоподібних структур, які було видно в процесі мітозу. Походить від грецьких слів «хрома» — колір та «сома» — тіло.

Хромосоми розташовані в ядрах усіх клітин людини (за винятком зрілих еритроцитів), і кожна клітина містить 23 різні пари хромосом. Число, розмір та форма хромосом чітко визначені й специфічні для кожного виду.

Хромосома складається з двох сестринських хроматид, кожна з яких містить компактно організовану подвійну спіраль ДНК, яка є основою спадковості, та регулює усі аспекти побудови та функціонування організму людини.

Хромосоми можуть перебувати в двох структурно-функціональних станах: в конденсованому (спіралізованому) та деконденсованому (деспіралізованому). В інтерфазі хромосоми частково або повністю деконденсовані (в такому стані процеси синтезу відбуваються активніше), тому в живій клітині можна спостерігати лише гранули хроматину. Під час мітотичного поділу клітини, коли відбувається конденсація хроматину, хромосоми добре візуалізуються, тому морфологію хромосом еукаріот визначають саме на стадії метафази мітозу.

Будова хроматину

Хроматин людини це хромосомний матеріал, утворений подвійною спіраллю ДНК, що зв'язана з гістоновими (H1, H2A, H2B, H3, и H4) та негістоновими білками.

Варто зазначити, що якщо спіраль ДНК однієї диплоїдної клітини людини розкрутити, то її довжина становила б приблизно 2 м, проте вона, насправді, досить компактно розміщена в ядрі.

Розрізняють декілька рівнів організації ДНК в хроматині.

Спіраль самої ДНК - перший рівень ущільнення. Далі дві молекули кожного з гістонів H2A, H2B, H3 і H4 формують ядро білка, октамер. Подвійна спіраль ДНК робить навколо октамера два витки, в кожному - 160 основ, формуючи таким чином 10 нм **нуклеосому**, основну структурну одиницю хроматину. Суміжні нуклеосоми утримуються з'єднувальним сегментом, або т.з. лінкером, гістона H1. Довжина лінкера варіює від 15 до 100 п.н. в залежності від типу клітини. Гістон H1, що довший за інші майже вдвічі, відповідає за цілісність нуклеосомної структури.

В свою чергу, нуклеосоми запаковані в соленоїдну структуру, і ці 30-нм соленоїди утворюють великі петлі, що виступають поза центральні білки хромосом. Точки кріплення кожної петлі розташовані вздовж ДНК. Далі відбувається закручування цих петель з утворенням надзвичайно щільних одиниць – хромосом. Найбільшого ступеня ущільнення хромосоми досягають під час метафази мітозу.

В хроматині близько 87 - 90% довжини ДНК зв'язано з нуклеосомами

Типи хроматину

Розрізняють два типи хроматину в клітинах еукаріот: **еухроматин** та **гетерохроматин**.

Еухроматин, це вільно організовані активні ділянки хроматину, що зберігають деспіралізований стан хромосомного матеріалу в інтерфазному ядрі, та при фарбуванні GTG методом мають світле забарвлення. В еухроматині сконцентрована ДНК, яка в інтерфазі є генетично активною, та міститься більшість структурних генів організму. Крім того, еухроматин відрізняється здатністю до інтенсивного синтезу рибонуклеїнової кислоти (РНК) та більшим вмістом негістонових білків.

Гетерохроматин – це генетично неактивні ділянки хромосом, які протягом клітинного циклу знаходяться в конденсованому (компактному) стані. Вважається, що гетерохроматин не містить основних генів, проте може здійснювати певний контроль за їх функцією, а також за процесом мітозу та розвитком клітини. Особливістю гетерохроматинової ДНК є вкрай низька її здатність до транскрипції. На ранніх стадіях онтогенезу вміст гетерохроматину в метафазних хромосомах переважно значно нижчий, ніж на пізніх етапах розвитку, а тим більше – в зрілих клітинах.

Розрізняють два типи гетерохроматину: факультативний та конститутивний. Обидва - генетично бездіяльні.

Факультативний гетерохроматин містить кодуєчу, а тому відносно консервативну ДНК, яка за певних умов в диференційованих клітинах деяких тканин може переходити в еухроматиновий стан, за якого ДНК стає транскрипційно активною і, відповідно, відбувається експресія генів, що розміщені на даній ділянці хромосоми. Проте, в таких клітинах активні близько 10 % генів, інші залишаються інактивованими.

Зазвичай факультативні гетерохроматинові ділянки наявні тільки в одній з гомологічних хромосом. Типовим прикладом є неактивна статевіа Х-хромосома у осіб жіночої статі, яка деактивується в конденсований гетерохроматиновий стан. Така гетерохроматизована Х-хромосома реєструється в інтерфазі на внутрішній поверхні ядерної мембрани як невелике (до 1 мкм) темнозбарвлене тільце, т.з. тільце Барра.

Варто підкреслити, що за гаметогенезу та на ранніх стадіях ембріогенезу обидві Х-хромосоми є еухроматиновими та транскрипційно активними.

Конститутивний (структурний) гетерохроматин міститься в обох гомологічних хромосомах, переважно в центромєрі, теломєрах, ядерцевому організаторі та на дистальній ділянці хромосоми Y. Найбільша його кількість та широкий поліморфізм характерні для хромосом 1, 9, 16 і Y.

ДНК гетерохроматину цього типу є у більшості випадків некодуєчою, а тому високополіморфною й варіабельною. Зазвичай це сателітна ДНК, що складається з тандемних повторів (наприклад, HS1 (Human Satellite 1), HS2, HS3, альфа-сателіт та інш.).

За деякими даними зміни генів, розташованих на ділянках конститутивного гетерохроматину хромосоми, не призводять до змін фєнотипу. Проте є роботи, які вказують на те, що зміни розмірів гетерохроматину можуть сполучатися з тяжкими порушеннями сперматогенезу, невиношуванням вагітності, а також виникненням важких дефектів розвитку.

Єдина встановлена функція конститутивного гетерохроматину – регуляція **кросинговеру** – обміну генів між двома сестринськими хроматидами за клітинного поділу.

Факультативний та конститутивний гетерохроматини реєструються за відмінністю при фарбуванні: факультативний гетерохроматин піддається GTG-фарбуванню за Романовським — Гімза в стандартних умовах, конститутивний гетерохроматин вибірково забарвлюється цим же фарбником тільки після денатурації-ренатурації ДНК. Такий селективний метод називається С- фарбування.

Структура хромосоми

Хромосома складається з двох сестринських хроматид та центромєри (первинної перетяжки), що їх з'єднує.

Центромєра ділить хромосоми на два плєча: коротке - p-плєче та довге - q-плєче. Ділянка центромєри відповідає за контакт з мікротрубочками веретєна поділу й переміщення хромосоми в процесі клітинного циклу.

В центромерних районах хромосом локалізована сателітна ДНК, яка представлена блоком одиниць розміром 171 пн, що тандемно повторюються. Тяжи мономерів включають до 3 млн. пн.

Теломери – кінцеві структури лінійних хромосом, які складаються з послідовностей ДНК, що повторюються. У людини теломерні ділянки хромосом утворені тисячами повторів послідовностей TTAGGG (більш ніж 3-20 kb). Ці ділянки хромосом мають спільні з гетерохроматином властивості, а саме: наявність високоповторювальних послідовностей, здатність утворювати асоціати, інактивація генів, що потрапили в зону гетерохроматину або теломерного хроматину.

Теломери відіграють важливу роль у збереженні стабільності хромосом. Ще в 30-і роки Барбара Мак-Клінток довела, що теломери захищають хромосоми від деградації, перешкоджають теломера-теломерному злипанню хромосом і формуванню дицентриків.

Специфічні елементи теломер необхідні для розходження сестринських хроматид у мітозі й для початку реплікації ДНК. Припускають, що за певного укорочення теломер відбувається зупинка клітинного циклу та старіння клітини.

Супутники акроцентричних хромосом людини містять **регіони ядерцевих організаторів**. В цих регіонах розташована велика кількість рибосомальної РНК (рРНК). Гени рРНК часто утворюють тандемні пари, які організовані в кластери. Кожний такий кластер відповідає ядерцевому організатору, яких у людини близько 10.

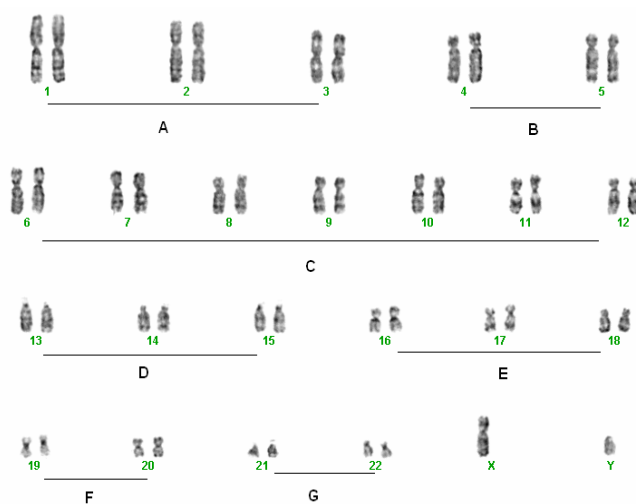
Центромери, теломери та ядерцеві організатори є функціонально різними частинами хромосом.

Хромосоми однієї пари називаються **гомологами**, або **гомологічними** хромосомами. В процесі мітозу на стадії метафази й прометафази хромосоми мають довжину від 2 до 11 мкм, що дає можливість проведення мікроскопічного дослідження пофарбованих індивідуальних хромосом.

Міжнародна система цитогенетичної номенклатури хромосом людини

В наш час генетики усього світу використовують "Міжнародну систему номенклатури цитогенетики людини» (International System for Human Cytogenetic Nomenclature або ISCN, 1995), яка запропонувала єдині правила розпізнання конституційних (вроджених) та набутих аномалій хромосом, що базуються на результатах молекулярно-цитогенетичних досліджень.

У відповідності до цієї класифікації хромосомний набір людини (каріотип) включає 46 хромосом - 22 пари аутосом і 1 пару статевих хромосом (XX - у осіб жіночої статі і XY - чоловічої). Згідно з номенклатурою хромосоми нумеруються від 1 до 23 з урахуванням



зменшення їх довжини: з 1 по 22 - аутосоми, а 23-я пара - статеві хромосоми. Найбільші хромосоми людини, що мають перші номери, в середньому у 5 разів довші за найдрібніші - 21 та 22. Всі 23 пари розподілені на 7 груп - від A до G. Група A (хромосоми 1-3) - великі метацентричні хромосоми. Група B (хромосоми 4 і 5) - включає великі субметацентричні

хромосоми. Група С (хромосоми 6-12) - середнього розміру субметацентричні хромосоми. Група D (хромосоми 13-15) - великі акроцентричні хромосоми. Група E (хромосоми 16-18) – це короткі субметацентричні хромосоми. Група F - (хромосоми 19 і 20) - маленькі метацентричні хромосоми. Група G - (хромосоми 21 і 22) - включає маленькі акроцентричні хромосоми. Статева X-хромосома за довжиною та центромерним індексом (співвідношення між довжиною короткого та довгого плеча хромосоми, %) близька до хромосом групи С, а Y-хромосома за тією ж характеристикою – до хромосом групи G. Класифікацію хромосом на підставі відносної довжини та розміщення центромери запропонував Патау. Згідно з цією характеристикою розрізняють 3 групи хромосом: *метацентричні* (центромера розташована в центрі хромосоми), *субметацентричні* (центромера дещо зміщена по відношенню до центра хромосоми) й *акроцентричні* (центромера знаходиться в дистальній частині хромосоми).

Рисунок 2. Нормальний каріотип чоловіка 46,XY. Розподіл хромосом за групами. Фарбування хромосом за GTG-методом.

Каріотип людини

Сукупність хромосом у людини складає хромосомний набір або каріотип.

Каріотипом також називають зображення пронумерованого повного набору пар гомологічних хромосом (каріограми), визначеного цитогенетичними методами.

Поняття «каріотип» стосується як норми, так і патології. В першому випадку говорять про нормальний каріотип, в другому – про патологічний, надбаний соматичними клітинами на етапах постнатального розвитку. Зазвичай надбані хромосомні аномалії рееструють при онкологічних захворюваннях, дії факторів фізичного та хімічного мутагенезу.

В соматичних клітинах організму людини міститься диплоїдне число (46) хромосом, в статевих – гаплоїдне (23 хромосоми).

За нормальних умов половина хромосомного набору має материнське походження, інша – батьківське.

Кожна клітина (за виключенням зрілих еритроцитів) містить 22 пари аутомосом та 2 пари статевих хромосом - гомосом. Жінки є гомогаметними за статевими хромосомами та мають дві XX хромосоми, чоловіки – гетерогаметні та мають X і Y хромосоми. Гени, що локалізовані на Y хромосомі визначають стать особи.

Нормальний жіночий каріотип записується як **46,XX**, чоловічий - **46,XY**.

Зміну морфології хромосом в межах нормальної варіабельності називають **поліморфними різновидами, поліморфізмом**. Цю властивість хромосом використовують в якості маркерів для популяційних досліджень, визначення початкового етапу нерозходження хромосом під час мітозу, визначення батьківства, виявлення контамінації материнськими клітинами в амніотичній рідині, визначення походження делетованих або транслокованих

хромосом. Поліморфізм хромосом може бути використаний в моніторингових дослідженнях при трансплантації кісткового мозку. В якості прикладу можна привести поліморфізм великого темного гетерохроматинового блоку, розташованого нижче центромери на довгому плечі хромосоми 1.

Іноді при порушенні ембріонального розвитку можуть спостерігатись такі стани як **мозаїцизм** та **хімеризм**.

Мозаїцизм (*mos*) характеризується наявністю в тканинах (рослини, тварини, людини), клітин, що генетично відрізняються. Це відбувається, коли дві або більше клітинні лінії розвиваються в одному організмі.

З мозаїцизмом пов'язані деякі хромосомні хвороби людини, в основі яких лежать трисомії або анеуплоїдії. Так, приблизно в 2 % випадків синдрому Дауна, синдрому Клайнфельтера, 20-50 % синдрому Шерешевського — Тернера та приблизно 10 % синдрому Едвардса частина клітин має нормальний хромосомний набір, а частина характеризується наявністю аномальної хромосоми.

Зазвичай клінічна картина синдромів за мозаїцизму менш виражена, особливо, якщо кількість аномальних клітин не перевищує 10 %.

Від мозаїцизму варто відрізнити такий стан як хімеризм.

Хімеризм (*chi*) це результат рідкісного випадку, за якого два або більше генотипи походять більше ніж від однієї зиготи. За такого стану часто реєструються змішані популяції чоловічих і жіночих клітин в одному організмі.

Статеві хромосоми (X, Y)

Статеві хромосоми, на відміну від аутосом, позначаються літерами X, Y, а відсутність однієї з них – 0 (нуль).

Стать залежить від Y-хромосоми, наявність або відсутність якої визначає чоловічий або жіночий фенотип. Жіноча стать гомогаметна, чоловіча – гетерогаметна.

Розрізняють *генетичну (хромосомну), гонадну та стать за фенотипом*.

Генетична стать визначається на стадії запліднення в залежності від того, яку хромосому (X чи Y) має сперматозоїд, що запліднює яйцеклітину.

На початку сьомого тижня ембріонального розвитку статеві залози індиферентні щодо статевої приналежності і тільки в кінці восьмого тижня відбувається активація гену SRY (Sex determining Region Y gene), що локалізований на дистальній ділянці р-плеча хромосоми Y. Ген SRY експресує спеціальний білок, який сприяє формуванню звивистих сім'яних каналців та утворенню клітин Лейдига, що продукують тестостерон. Таким чином наявність цього гену зумовлює розвиток тестикул. За відсутності хромосоми Y гонада диференціюється в яєчник.

Термін “*стать за фенотипом*” відноситься до етапу формування статевих органів та вторинних статевих ознак за жіночим або чоловічим типом.

X-хромосома людини є субметацентриком середніх розмірів та морфологічно відповідає хромосомам групи C. Це функціонально активна хромосома, яка містить досить велику кількість генів, в тому числі й тих, що зумовлюють певні спадкові хвороби.

В соматичних клітинах жінок тільки одна X хромосома активна. Інактивація іншої відбувається на ранніх стадіях після запліднення з 3-го по 7-й день ембріонального розвитку. Інактивація однієї з двох хромосом має випадковий характер, а тому може бути інактивована як материнська, так і батьківська X хромосома. Усі дочірні клітини мають ту ж саму інактивовану хромосому. В жіночих зародкових клітинах активність X хромосоми поновлюється як тільки клітина вступає в мейоз, в чоловічих – інактивується.

Y-хромосома – найбільш варіабельна за розмірами хромосома геному людини. Зазвичай дещо більша за хромосому групи G, а хроматиди її довгого плеча, як правило, лежать паралельно одна одній. Центромера візуалізується не чітко, супутники відсутні. Центромерний індекс коливається від 0 до 26 (в середньому ~ 16). Більша частина (~60%) довгого плеча Y-хромосоми представлена функціонально неактивним гетерохроматином, що має розмір близько 24 Мб. Це єдина в геномі ссавців хромосома, що не працює безпосередньо на реалізацію фенотипу. Її генетична значимість пов'язана з контролем гаметогенезу, первинною детермінацією статі.

ЧИСЛОВІ АНОМАЛІЇ ХРОМОСОМ

Термін «числові аномалії» описує збільшення або зменшення числа хромосом. Всі такі відхилення позначаються числами з використанням знаків (+) або (-) із зазначенням тої чи іншої кількісно зміненої хромосоми. Відсутність одного з гомологів хромосом або його частини в каріотипі називається моносомія (повна або часткова), а наявність - трисомія (повна або часткова).

Числові аномалії із залученням **статевих хромосом** можуть бути **конституційними (вродженими)** та **набутими**. При **вроджених анеуплоїдіях** хромосом X і Y знаки (+) або (-) в каріотипі ніколи не ставляться:

45,X - класична моносомія X або синдром Шерешевського-Тернера

47,XXY – синдром Клайнфельтера

47,XXX - жінка з трьома хромосомами X (синдром трисомії X)

48,XXYY – варіант синдрому Клайнфельтера з двома хромосомами X та двома хромосомами Y.

Набуті кількісні зміни статевих хромосом зазвичай рееструються за онкопатології в клітинах пухлин і описуються за допомогою (+) / (-) знаків.

45,X,-X – таким чином записується жіночий каріотип з двома хромосомами X, але в пухлинних клітинах одна з них втрачена.

47,XX,+X - жіночий каріотип з двома хромосомами X, але в пухлинних клітинах одна X хромосома зайва.

45,X,-Y – чоловічий каріотип з однією хромосомою X і втраченою Y хромосомою в пухлинних клітинах.

48,XY,+X,+Y – каріотип чоловіка з додатковими X і Y хромосомами в патологічних клітинах.

Числові аномалії аутосом

В даному випадку для опису аномалій аутосом також використовуються (+) / (-) знаки: 47,XY,+18 - чоловік з трисомією 18

45,XY,-21 - чоловік з моносомією 21

46,XY,+21c,-21 - чоловік з трисомією 21 (синдром Дауна) і втраченою хромосомою 21 в патологічних пухлинних клітинах.

СТРУКТУРНІ АНОМАЛІЇ ХРОМОСОМ

Зміни хромосом, пов'язані з порушеннями цілісності хроматид, з подальшим перерозподілом, втратою або подвоєнням генетичного матеріалу називають **структурними хромосомними аномаліями**.

Структурні перебудови хромосом у людини зустрічаються значно рідше, ніж числові аберації, проте мають суттєву клінічну значимість, тому як можуть успадковуватись нащадками носіїв подібної аномалії.

Розрізняють два основних типи перебудов.

Перебудови в межах однієї хромосоми — **внутрішньохромосомні** аномалії (делеції, інверсії, дуплікації, інсерції), при залученні двох і більше хромосом — **міжхромосомні** аномалії (транслокації).

Ті структурні аномалії, що не призводять до втрати або надлишку хромосомного матеріалу, тобто в геномі наявні усі локуси, але їх розташування відрізняється від початкового нормального, вважають **збалансованими**. Такі перебудови можуть викликати аномальне розходження хромосом в мейозі та призводити до порушень репродуктивної функції. Варто зазначити, що носій збалансованої перебудови в каріотипі, як правило, не має змін фенотипу, крім можливих проблем з народження здорових нащадків.

Незбалансовані аберації характеризуються втратою або подвоєнням ділянок хромосоми.

Усі види структурних аномалій, що супроводжуються тими чи іншими клінічними симптомами (за винятком порушень репродуктивної функції), можуть бути охарактеризовані як часткові моносомії, часткові трисомії або їх поєднання.

Як зазначалось вище, в структурі хромосом можуть реєструватися делеції, дуплікації, інверсії або інсерції. Частота таких структурних змін приблизно 1:2000.

Делеція — це втрата частини хромосоми, що є результатом двох розривів й одного з'єднання з втратою проміжного сегмента. Як приклад, можна навести делецію хромосоми 5 у людини, внаслідок якої формується синдром «котячого крику».

Делеція може бути термінальною, коли втрачається уся ділянка від точки розриву, та інтерстиціальною, за якої втрачається сегмент між точками розриву хромосоми.

Дуплікація—це подвоєння ділянки хромосоми, в результаті чого клітина стає поліплоїдною за даним сегментом. Дуплікація може знаходитися безпосередньо за початковим сегментом хромосоми (тандем-дуплікація) або в інших її ділянках. Більшість таких перебудов летальні, а ті носії, які вижили, безплідні. Як правило, наслідки залежать від розміру аномального фрагменту.

За **інверсії** відбувається поворот ділянки хромосоми на 180°, а розірвані кінці з'єднуються в іншій послідовності. Якщо в інвертовану ділянку потрапляє центромера, то таку інверсію називають **перицентричною**. У випадку, коли інверсія зачіпає тільки одне плече хромосоми говорять про **парацентричну** перебудову. Гени в інвертованій ділянці хромосоми розташовуються в зворотній по відношенню до початкової послідовності.

Інсерція — тип хромосомної перебудови, що спотворює генетичну інформацію, за якої реєструється вставка сегменту ДНК розмірами від одного нуклеотиду до субхромосомного фрагменту.

До **міжхромосомних** перебудов відносять **транслокації** — перенесення ділянки або цілої хромосоми на іншу негомологічну хромосому.

Збалансовані транслокації, що не супроводжуються зміною кількості генетичного матеріалу, не викликають змін фенотипу і стану здоров'я (за винятком можливого безпліддя) та реєструються у новонароджених з частотою 1:500. У випадку незбалансованих транслокацій спостерігається нестача або надлишок частини будь-якої хромосоми. Характерною особливістю цих аномалій є суттєві зміни стану здоров'я з вираженою клінічною симптоматикою. Визначаються з частотою 1:2000 новонароджених.

Розрізняють такі типи транслокацій:

1. **Реципрокні** транслокації – збалансовані хромосомні перебудови за яких відбувається взаємний обмін ділянками між негомологічними хромосомами зі збереженням генетичного матеріалу.
2. **Нереципрокна** транслокація, коли сегмент однієї хромосоми переноситься на іншу;
3. **Робертсонівські** транслокації – особливий тип транслокації, коли аномальна хромосома є результатом центричного злиття довгих плечей акроцентричних хромосом (13-15 та 21,22) з втратою коротких плечей. Замість чотирьох хромосом з двох пар утворюється три хромосоми, з яких дві нормальні, а одна представлена довгими плечами хромосом обох пар. Таким чином, в каріотипі носія такої транслокації реєструється 45 хромосом.

Саме таким чином формується транслокаційний синдром Дауна. Хворі мають типову для хвороби Дауна симптоматику, проте в їх каріотипі 46 хромосом, з них дві хромосоми 21 нормальні, а третя транслокована на хромосому групи D (за різними даними, хромосому 14 або 15). Дослідження каріотипів батьків пробанда показало, що часто фенотипово нормальні матері мають 45 хромосом та таку ж транслокацію хромосоми 21, як і дитина.

Проте, в більшості випадків носії робертсонівської транслокації не мають клінічних проявів, що пояснюється можливістю компенсації втрати коротких плечей акроцентричних хромосом функціонуванням інших генів. У носіїв робертсонівської транслокації ризик народження дитини з незбалансованими хромосомними перебудовами відносно невеликий, що пов'язано з елімінацією аномальних гамет, зигот або ембріонів.

Загальна характеристика хромосомних хвороб

На сьогоднішній день патогенез хромосомних хвороб залишається нез'ясованим, навіть не зважаючи на певну визначеність їх клініко-цитогенетичних характеристик. Вважається, що хромосомні аномалії викликають порушення загального генного балансу, результатом чого є декоординованість в роботі генів і розлади регуляції на всіх стадіях онтогенезу. Проте, загальної схеми розвитку складних патологічних процесів, які реалізують хромосомні аномалії у фенотип хвороби, немає.

З огляду на зміну кількості генетичного матеріалу можна зробити висновок, що патологічні ефекти пов'язані зі зміною числа структурних генів, що кодують синтез білка (при трисомії їх кількість збільшується, при моносомії зменшується). Однак зміна числа алелів гена не завжди викликає пропорційну зміну продукції відповідного білка. Виявлені при даних захворювання біохімічні відхилення (зміна активності ферментів та інше) важко пов'язати фенотиповими характеристиками на органному і системному рівнях, тому як їх гени локалізовані на не залученій до перебудови хромосомі. На сьогоднішній день успішно можна лише проводити зіставлення клінічного фенотипу хвороби з цитогенетичними змінами.

Необхідно підкреслити, що усі форми хромосомних хвороб характеризуються множинністю уражень. Усього при кожній хворобі може спостерігатися від 30 до 80 різних порушень і відхилень від норми. Це черепно-лицеві дизморфії, вроджені вади розвитку внутрішніх органів і частин тіла, уповільнений ріст і розвиток організму, розумова відсталість та інші системні порушення. Множинні вроджені вади розвитку формуються в ранньому ембріогенезі, що й пояснює деяку спільність клінічної картини різних хромосомних хвороб. Клінічний поліморфізм хромосомних хвороб обумовлений генотипом організму, ступенем мозаїчності за мутантними клітинами та умовами середовища. Варіації в прояві захворювання можуть бути дуже широкими: від летального результату до незначних порушень (наприклад, близько 70% випадків трисомії 21 закінчується внутрішньоутробною загибеллю, в 30% народжуються діти з синдромом Дауна різноманітною клінічною картиною). Клінічне зіставлення повних і мозаїчних форм показує, що мозаїчні форми протікають легше, що ймовірно обумовлено присутністю нормальних клітин, що компенсують генетичний дисбаланс.

Усі хромосомні хвороби пов'язані зі структурними аномаліями хромосом або зміною їх кількості та можуть бути умовно розділені на 3 великі групи:

- 1) обумовлені зміною числа хромосом;
- 2) пов'язані зі зміною структури хромосом;
- 3) пов'язані з порушеннями плідності.

Хромосомні хвороби, пов'язані з порушенням числа окремих хромосом в наборі

Представлені або повною моносомією (однієї з двох гомологічних хромосом в нормі) або повною трисомією (трьома гомологами). Повна моносомія у живонароджених характерна тільки для хромосоми X (синдром Шерешевського-Тернера), оскільки більшість моносомій решти хромосомного набору (Y хромосоми і аутосоми) гинуть на дуже ранніх

етапах внутрішньоутробного розвитку та досить рідко зустрічаються навіть у матеріалі спонтанно абортів ембріонів і плодів. Слід, однак, відзначити, що у спонтанних абортів моносомія X визначається з досить високою частотою (близько 20%), що свідчить про її високу пренатальну летальність. Причина гибелі зародків з моносомією X в одному випадку і живонародження дівчаток з синдромом Шерешевського-Тернера в іншому, невідома. Існує ряд гіпотез, що пояснюють цей факт, одна з яких пов'язує підвищену загибель X-моносомних зародків з більш високою ймовірністю прояву рецесивних летальних генів на єдиній X-хромосомі. Цілі трисомії у живонароджених характерні для X, 8, 9,13,14,18,21 і 22 хромосом. Трисомії хромосом 1,5,6,11 і 19 зустрічаються рідко навіть в абортівному матеріалі, що свідчить про велику морфогенетичну значимість цих хромосом. Більш часто цілі моно-і трисомії за рядом хромосом набору зустрічаються в мозаїчному стані як у спонтанних абортів, так і у дітей з множинними вродженими вадами розвитку (MBVP).

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, пов'язаних з аномаліями статевих хромосом

Синдром моносомії хромосоми X (X0 – синдром, синдром Шерешевського-Тернера). Частота народження 1:2000-1:3000, за деякими даними -1:5000. Це єдина форма моносомії у людини, яка може бути виявлена у живонароджених.

Цитогенетична характеристика. Каріотип 45,X0. У 55% дівчаток з цим синдромом виявляється каріотип 45,X0, у 25% - зміна структури однієї з X-хромосом (делеції довгого і короткого плеча X хромосоми, ізо-X-хромосоми, а також кільцеві X хромосоми). У 15% випадків виявляється мозаїчність у вигляді двох або більше клітинних ліній, одна з яких має каріотип 45,X0, а інша - 46,XX або 46,XY. Третя клітинна лінія найбільш часто представлена каріотипом 45,X0, 46,XX, 47,XXX. У 2-5% випадків реєструється мозаїцизм 45,X0/46,XY, який характеризується широким діапазоном ознак: від типового синдрому Шерешевського-Тернера до нормального чоловічого фенотипу.

Ризик спадкування синдрому Шерешевського-Тернера складає 1 випадок на 5000 новонароджених.

Основні клінічні ознаки. Фенотип жіночий. У новонароджених у 40 % випадків відзначається лімфатичний набряк стоп, кистей рук, гіпотонія. Хворі мають типові клінічні ознаки: коротка шия з надлишком шкіри і крилоподібними складками, вальгусна деформація стоп, гіперпігментація шкіри, низькорослість. Відставання в рості (ріст дорослих 135-145 см) реєструється у 98 % хворих. Недорозвинені статеві ознаки (статевий інфантилізм), первинна аменорея, дизгенез гонад та безпліддя в 94-99 % випадків. Для дорослих характерно низьке розташування вушних раковин, занижена лінія росту волосся, аномалії кістяка. У 20% хворих є вади серця (коарктація аорти, стеноз аорти, вади розвитку мітрального клапана), у 40% - вади нирок (подвоєння сечовивідних шляхів, підковоподібна нирка). У хворих, що мають клітинну лінію з Y-хромосою, може розвинутися гонадобластома, часто спостерігається аутоімунний тиреоїдит, підвищений ризик цукрового діабету. Інтелект страждає рідко. Для підтвердження діагнозу разом з дослідженням клітин

периферичної крові проводяться біопсія шкіри і дослідження фібробластів. У більшості випадків, захворювання не позначається на тривалості життя пацієнтів.

Синдром полісомії X-хромосоми. Популяційна частота 1 на 1000 новонароджених дівчаток.

Цитогенетично виявляються форми 47, XXX, 48.XXXX і 49.XXXXX. Трисомія по X-хромосомі виникає в результаті нерозходження статевих хромосом в мейозі або при першому розподілі зиготи.

Основні клінічні ознаки. Синдрому полісомії X властивий значний поліморфізм. Зі збільшенням числа хромосоми X наростає ступінь відхилень від норми. Жінки з каріотипом 47,XXX як з повною, так і мозаїчною формою в основному мають нормальний фізичний і психічний розвиток, а інтелект - в межах нижньої межі норми. У цих жінок нерегулярний менструальний цикл і вторинна аменорея, однак вони можуть мати потомство. У жінок з тетра-і пентасомією X описані відхилення у розумовому розвитку (у 75% випадків спостерігається помірна розумова відсталість), аномалії скелета і статевих органів. Жіночий організм з мужчоподібною статурою. Можуть бути недорозвинені первинні та вторинні статеві ознаки. У деяких з них порушена функція яєчників (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза). Іноді такі жінки можуть мати дітей. Підвищений ризик захворювання на шизофренію.

Синдром хромосом ХХУ (синдром Клайнфельтера) Описаний в 1942 році Н.Klinefelter та співавт. Популяційна частота 1:1000 хлопчиків.

Цитогенетичні варіанти синдрому можуть бути різними: 47,ХХУ; 48,ХХУУ; 48,ХХХУ; 49,ХХХХУ. Відзначено як повні, так і мозаїчні форми. Близько 80% хлопчиків з синдромом Клайнфельтера мають каріотип 47,ХХУ, у 20% випадків реєструється мозаїцизм, при якому одна з клітинних ліній має каріотип 47,ХХУ. Повторний ризик для синдрому Клайнфельтера не перевищує загально популяційні показники і становить 1 випадок на 2000 живонароджених дітей.

Основні клінічні ознаки. Фенотип чоловічий. Клініка відрізняється широкою різноманітністю і не специфічністю проявів. Хворі високого зросту з непропорційно довгими кінцівками, вираженої гінекомастією і оволошінням за жіночим типом. У дитинстві відрізняються тендітною статурою, а після 40 років страждають ожирінням. Слабо розвинений волосяний покрив, часом знижений інтелект. Важливими діагностичними ознаками є гіпогонадізм і гіпогеніталізм. Внаслідок гіпогонадізму слабо виражені первинні та вторинні статеві ознаки, порушений перебіг сперматогенезу. Як правило, такі хворі безплідні. Статеві рефлекси збережені, проте може відзначатися зниження статевого потягу, імпотенція. Інфантильність і поведінкові проблеми при синдромі Клайнфельтера створюють труднощі соціальної адаптації. У 15 – 20% випадків коефіцієнт інтелекту нижче 80. Взагалі, чим більше в наборі X-хромосом, тим більше знижений інтелект.

Синдром полісомії Y-хромосоми: ХУУ, ХУУУ. Популяційна частота 1 на 1000 хлопчиків. *Цитогенетично* відзначені повні і мозаїчні форми.

Основні клінічні ознаки. Більшість пацієнтів за фізичним і розумовим розвитком не відрізняються від здорових. Зазвичай вони високого зросту (в середньому 186 см). Можуть бути аномалії зубів і кісткової системи. Статеві залози розвинені нормально, тому вони

можуть мати здорових дітей. При цьому синдромі можуть відзначатися деякі особливості поведінки: схильність до агресії, асоціальність, за деякими даними -гомосексуалізм. Чим більше в наборі Y-хромосом, тим значніше зниження інтелекту.

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, пов'язаних з числовими аномаліями аутосом

Синдром трисомії хромосоми 13 (Синдром Патау). Вперше описаний в 1960 році. Популяційна частота 1 на 7800.

Цитогенетичні варіанти можуть бути різними: ціла трисомія 13 (нерозходження хромосом в мейозі, у 80% випадків у матері), транслокаційний варіант (робертсонівські транслокації D/13 і G/13), мозаїчні форми, додаткова кільцева хромосома 13, ізохромосоми.

Основні діагностичні ознаки. Для синдрому Патау характерні: мікроцефалія, полідактилія, розщілина верхньої губи і піднебіння, низько посаджені деформовані вушні раковини, мікрогенія, флексорне положення пальців рук, опуклі нігті, поперечна долонна складка, стопа-качалка. З вад внутрішніх органів відзначені вроджені вади серця (дефекти перегородок і великих судин), незавершений поворот кишечника, дивертикул Меккеля, полікістоз нирок, подвоєння сечоводу. Спостерігається крипторхізм, гіпоплазія зовнішніх статевих органів, подвоєння матки і піхви. Глибока ідіотія. Діти, в основному, помирають у віці до 1 року, частіше в перші 2-3 місяці життя.

Синдром трисомії хромосоми 18 (Синдром Едвардса). Описаний в 1960 році. Популяційна частота становить 1 на 6500.

Цитогенетично в більшості випадків представлений цілою трисомією 18 (гаметична мутація одного з батьків, частіше по материнській лінії). Крім того, зустрічаються і мозаїчні форми, транслокації спостерігаються дуже рідко. Критичним районом, відповідальним за формування основних ознак синдрому, є сегмент 18q11.

Основні діагностичні ознаки. Клінічних відмінностей між цитогенетичними формами не виявлено. Діти з синдромом Едвардса мають малу масу тіла при народженні. Характерними є множинні вади розвитку, доліхоцефалія, гіпертелоризм, низько посаджені аномальної форми вуха, мікрогнатія, мікростомія, скошене підборіддя. Є аномалії розвитку кінцівок: верхніх - згинальні деформації пальців, перекриття пальців, стислі пальці рук, гіпоплазія нігтів (особливо V пальця); нижніх - короткий і широкий палець стопи, типова форма стопи у вигляді гойдалки, шкірна синдактилія стоп. З внутрішніх вад слід відзначити комбіновані вади серцево-судинної системи, незавершений поворот кишечника пороки розвитку нирок, частіше гідронефроз і підковоподібна нирка), крипторхізм. Відзначається затримка психомоторного розвитку, ідіотія та імбецильність. Діти гинуть, в основному, у віці до 1 року від ускладнень, викликаних вродженими вадами розвитку.

Синдром трисомії хромосоми 21 (Синдром Дауна, СД). Вперше описаний в 1866 році англійським лікарем J.Down. Серед новонароджених реєструється з частотою 1:700 - 1:800, не має будь-якої тимчасової, етнічної або географічної різниці при порівнянні однакового віку батьків. Частота народження дітей з СД залежить від віку матері (різко збільшується після 35 років) і меншою мірою від віку батька. Повторний ризик народження

дитини з синдромом Дауна у батьків з нормальним каріотипом становить близько 1%. У осіб з мозаїцизмом і носіїв збалансованої транслокації - істотно вищий. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед новонароджених з СД становить 1:1. Незважаючи на інтенсивне вивчення синдрому причини нерозходження хромосом до теперішнього часу чітко не визначені. Етіологічно важливими факторами вважаються внутрішнє і позафолікулярне перезрівання яйцеклітини, зниження числа або відсутність хіазм в 1-му поділі мейозу.

Цитогенетичні варіанти дуже різноманітні, але близько 95% випадків представлені простою трисомією хромосоми 21, що виникає у результаті нерозходження хромосом в мейозі у батьків. Наявність поліморфних молекулярно-генетичних маркерів дозволяє визначити конкретного батька та стадію мейозу в якій відбулося нерозходження. У 3% хворих спостерігається мозаїцизм. В інших випадках синдром викликаний спорадичною чи успадкованою Робертсонівською транслокацією хромосоми 21. Як правило, такі транслокації виникають в результаті злиття центромери хромосоми 21 та іншої акроцентричної хромосоми. Близько 50% транслокаційних форм успадковуються від батьків і 50% є мутаціями de novo. Критичним сегментом, відповідальним за формування основних ознак синдрому, є область 21q22.

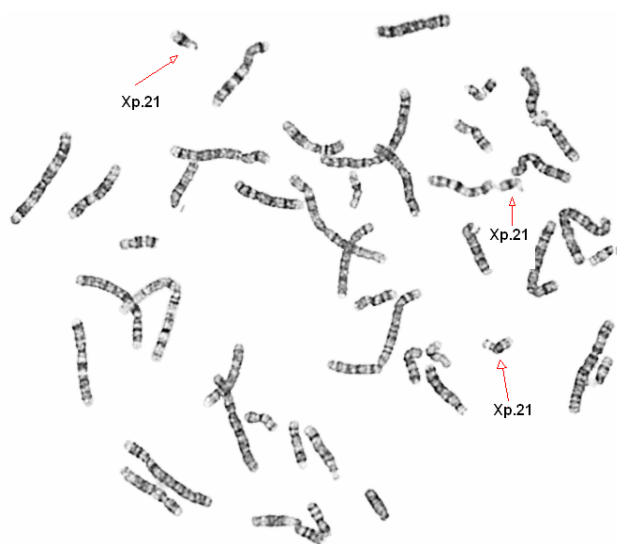


Рисунок 9. Метафазна пластинка з трисомією хромосоми 21. GTG-фарбування

Клінічна симптоматика СД різноманітна: це і вроджені вади розвитку, і порушення постнатального розвитку нервової системи, і вторинний імунodefіцит і т.п. Діти з СД народжуються в строк, але з помірною пренатальною гіпоплазією. Характерні симптоми, як правило, у 90 % випадків визначаються кваліфікованими педіатрами ще в пологовому будинку.

Основними діагностичними ознаками синдрому є: типове пласке обличчя, монголоїдний розріз очей, епікант, відкритий рот, макроглотія і аномалії зубів, короткий ніс і пласке перенісся, надлишок шкіри на шиї, короткі кінцівки, поперечна чотирьох-пальцева долонна складка (мавпяча борозна). Характерна м'язова гіпотонія в поєднанні з розхитаністю суглобів. З дефектів внутрішніх органів часто відзначаються вроджені вади серця і шлунково-кишкового тракту, які і визначають тривалість життя хворих. Ріст дорослих хворих на 20 сантиметрів нижче середнього. Розумова відсталість зазвичай середнього ступеня тяжкості. Затримка у розумовому розвитку до рівня імбецильності особливо проявляється, якщо не застосовуються спеціальні методи навчання. Діти з СД ласкаві, уважні, слухняні, терплячі при навчанні.

Вроджені вади внутрішніх органів, знижена пристосованість дітей з СД часто призводять до летального результату в перші 5 років. Наслідком зміненого імунітету і недостатності репараційних систем є лейкомії, що часто зустрічаються у хворих на синдром Дауна.

Аномалії хромосом, пов'язані з порушенням плідності

Представлені триплоїдією і тетраплоїдією, які зустрічаються переважно в матеріалі спонтанних абортусів. Відзначено лише поодинокі випадки народження дітей-триплоїдів з важкими МВПР, несумісними з нормальною життєдіяльністю. Триплоїд може формуватися як внаслідок дігенії (запліднення диплоїдної яйцеклітини гаплоїдним сперматозоїдом), так і внаслідок діандрії (зворотній варіант) і диспермії (запліднення гаплоїдної яйцеклітини двома сперматозоїдами).

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, обумовлених структурними перебудовами хромосом

Хромосомні хвороби, що пов'язані з порушенням структури хромосом, становлять велику групу синдромів часткових моно- або трисомій. Як правило, вони виникають в результаті структурних перебудов хромосом у статевих клітинах батьків, які внаслідок порушення процесів рекомбінації в мейозі призводять до втрати або надлишку фрагментів хромосом, залучених до перебудови. Часткові моно- або трисомії визначені практично у всіх хромосом, але лише деякі з них формують чітко діагностовані клінічні синдроми. Фенотипові прояви цих синдромів більш поліморфні, ніж синдромів цілих моно- і трисомій.

Синдром 4p- (**Синдром Вольфа-Хіршхорна**). Описаний в 1965 році. Популяційна частота 1:100000. 90% випадків представлені мутаціями *de novo*, частота спадкових форм - 10%.

Цитогенетична характеристика. Обумовлений частковою делецією короткого плеча хромосоми 4. Критичної областю, відповідальною за формування основних ознак синдрому, є сегмент 4p16. Часом реєструються кільцеві та ізохромосоми.

Основними клінічними ознаками захворювання є: низька маса тіла при народженні, мікроцефалія, дзьобоподібний ніс, гіпертелоризм, мікрогнатія, маленький рот з опущеними куточками рота. Вуха великі, відстовбурчені, мочка і завиток, як правило, не виражені. Часто зустрічаються ущелини губи і піднебіння. У хлопчиків зустрічаються гіпоспадія і крипторхізм. З внутрішніх вад - полікістоз нирок і ураження серцево-судинної системи. Провідною клінічною ознакою є затримка психомоторного розвитку.

Моносомія 5p (**Синдром "котячого крику"**). Описаний в 1963 році Дж. Леженом. Популяційна частота 1:45000 - 50000.

Цитогенетичні варіанти варіюють від часткової до повної делеції короткого плеча хромосоми 5. Для розвитку основних ознак синдрому велике значення має сегмент - 5p15. Крім простої делеції відзначені кільцеві хромосоми 5, мозаїчні форми, а також транслокації із залученням хромосоми 5p (з втратою критичного сегмента) та іншої аутосоми.

Діагностичними ознаками захворювання є: мікроцефалія, незвичайний крик чи плач, нагадує нявкання кішки (особливо в перші тижні після народження); антимонголоїдний розріз очей, косоокість, місяцеподібне лице, гіпертелоризм, широке перенісся. Вушні раковини низько посаджені і деформовані. Є поперечна долонна складка, клинодактилія, синдактилія. Розумова відсталість в стадії імбецильності. Іноді зустрічаються крипторхізм і аномалії нирок. Потрібно зазначити, що такі ознаки як місяцеподібне обличчя і котячий крик з віком згладжуються, а мікроцефалія і косоокість виявляються більш чітко. Тривалість життя залежить від тяжкості вроджених вад розвитку внутрішніх органів. Проте більшість хворих гинуть в перші роки життя.

Синдром 9p +. Описаний в 1970 році M.Rethore і співавт.

Цитогенетика синдрому різноманітна: часткова трисомія короткого плеча хромосоми 9, часом визначаються ізохромосоми 9p, незбалансовані транслокації, але у всіх випадках є потрібний набір генів частини короткого плеча хромосоми 9.

Діагностичними ознаками захворювання є: мікробрахіцефалія, антимонголоїдний розріз очей, гіпертелоризм, анофтальмія, широкий і округлий кінчик носа, виступаюча верхня губа і верхня щелепа. Вушні раковини низько розташовані з аномальним протизавитком, вузький слуховий канал. Крім того є коротка шия з низькою лінією росту волосся, поперековий лордоз, сколіоз, поперечна долонна складка, рентгенологічно відзначається затримка кісткового віку. У 25 % хворих виявляють патологію нирок серця. Олігофренія. Прогноз для життя сприятливий, 25% хворих доживають до похилого віку.

Клініко-цитогенетична характеристика синдромів, пов'язаних з мікроструктурними аномаліями хромосом

Останнім часом клініко-цитогенетичні дослідження стали спиратися на методи хромосомного аналізу з високою розподільчою здатністю, що дозволило підтвердити існування мікроструктурних мутацій, виявлення яких знаходиться на межі можливостей світлового мікроскопа. Незначні порушення в структурі хромосом можуть бути виявлені за допомогою цих методів хромосомного аналізу не тільки серед хворих з МВВР, але і при деяких інших синдромах. Відмінна риса цих синдромів полягає в тому, що клінічно вони були описані задовго до того, як була виявлена їх хромосомна етіологія. На сьогоднішній день з'ясовано близько 20 нозологічних форм, при яких виявлено мікроструктурні хромосомні порушення. Показано, що мікроструктурні аномалії хромосом супроводжують не тільки синдроми МВВР, але і різні гіперпластичні процеси, включаючи і злоякісні новоутворення. Більшість синдромів, пов'язаних з мікроаномаліями хромосом, зустрічається з частотою 1:50000-100000 новонароджених.

Синдром Відемана-Беквіта. Вперше описаний у 1964 році H.Wiedeman і J.Beckwith.

Цитогенетично характеризується дуплікацією ділянки короткого плеча 11 хромосоми (11p15). У сегменті 11p15 локалізовано ген "інсуліноподібного фактору росту II типу", при дуплікації якого утворюються три його копії, що призводить до появи таких ознак синдрому як велика вага, пупкова грижа, збільшений язик і т.інш.

Основними діагностичними ознаками захворювання є: омфалоцеле (пупкового канатику грижа), гігантизм, макрогловія, макросомія зі збільшенням м'язової маси і підшкірного жирового шару, виступаюча потилиця і аномалії прикусу, пов'язані з гіпоплазією верхньої щелепи і відносної гіперплазією нижньої. Характерною ознакою є наявність вертикальних смужок на мочках вух. Описана патологія розвитку внутрішніх органів: дефекти міжшлунчкових перегородок, додаткова селезінка, цитомегалія кори надниркових залоз, незавершений поворот кишечника. Реєструється гіперплазія клітин Лангерганса в підшлунковій залозі. Кістковий вік випереджає паспортний. В 5 % випадків реєструються злоякісні пухлини. Психічний розвиток відповідає віку, можлива помірна розумова відсталість.

Синдром Прадера-Віллі. Описаний в 1956 р. Популяційна частота 1:15 000. Зустрічається в основному спорадично, хоча описані і сімейні випадки з аутосомно-домінантним типом успадкування.

Цитогенетична характеристика.

Перше припущення про зв'язок даного синдрому з хромосомним порушенням було зроблено ще в 1963 р. Buehler і співавт., які виявили у пацієнта з синдромом Прадера-Віллі транслокацію однієї з акроцентричних хромосом групи D. Після впровадження методів диференційного забарвлення хромосом було визначено, що в перебудову при даному синдромі залучена хромосома 15. В подальшому було встановлено, що більшість хворих мають різні структурні аномалії хромосоми 15, в основному мікроделеції в проксимальній ділянці довгого плеча (сегменти 15q11.2-q12). В той же час були визначені випадки з типовими ознаками синдрому Прадера-Віллі, але без будь-яких структурних порушень хромосоми 15. Згодом було встановлено, що у таких хворих реєструється **однобатьківська дисомія** (англ. - uniparental disomy - UPD, тобто наявність двох гомологічних хромосом від одного з батьків) хромосоми 15 материнського походження.

Пояснити цитогенетичні знахідки за синдрому Прадера-Віллі вдалося за допомогою молекулярно-генетичного аналізу критичної області хромосоми 15q11.2-q12, залученої до **імпринтингу** - епігенетичного процесу, диференційно маркуючого материнські і батьківські гомологічні хромосоми, що призводить до різного фенотипового прояву мутацій у нащадків, успадкованих від матері чи батька.

У ділянках генома схильних до імпринтингу експресується тільки один з двох алелів - батьківський чи материнський (моноалельна експресія генів), а другий алель пригнічується.

В даний час встановлено, що кандидатним геном даного синдрому є ген поліпептиду-N малого ядерного рибонуклеопроїну (англ. - Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N - SNRPN), який експресується тільки на батьківській хромосомі 15, але не функціонує на материнському гомолозі. Порушення роботи єдиного функціонуючого гена на батьківській хромосомі 15 внаслідок делеції або перебудови критичної області, що містить ген SNRPN, призводить до розвитку синдрому Прадера-Віллі.

У разі однобатьківської делеції хромосоми 15 материнського походження, обидві копії материнських генів являються неактивними, тобто має місце функціональна нулесомія по гену SNRPN, що також призводить до розвитку даного захворювання.

Основні діагностичні ознаки захворювання: слабе ворущіння плода в II триместрі вагітності, м'язова гіпотонія, розумова відсталість, нанізм, ожиріння, гіпогонадотропний гіпогонадизм, маленькі дистальні відділи кінцівок (акромікрія). Відзначаються також гіпопигментація, страбізм, мікрогнатія, доліхоцефалія, мигдалеподібний розріз очей, крипторхізм і гіпоплазія статевого члена у хлопчиків.

Синдром Енгельмана (синдром "щасливої ляльки"). Описано в 1965 р. *Цитогенетична характеристика.* Більшість хворих мають мікроделеції 15q11-q13, але ця делеція завжди материнського походження. Виявлені також пацієнти з типовим синдромом Енгельмана без мікроделеції, у яких виявляється одnobатьківська дисомія хромосоми 15 батьківського походження.

Основними ознаками захворювання є: незвичайний і частий сміх, специфічне обличчя з гримасою посмішки, повторювані лялькові стереотипні рухи, відсутність мовлення. Відзначається виражена розумова відсталість.

Синдром Вільямса (обличчя "ельфа"). Описаний в 1961 році. Популяційна частота 1:10000.

Цитогенетична характеристика. Виділяють 2 групи хворих з даними синдромом:

- класична форма з делецією 7q11, яка виявляється в 96% випадків;
- більш рідкісна форма, при якій виявляються (в основному, за допомогою молекулярно-цитогенетичних методів дослідження) делеції в хромосомах 11 і 22 - 11q13-q14 та 22q-

Основними діагностичними ознаками синдрому є: незвичайне обличчя, епікант, набряклість вік, короткий ніс з відкритими вперед ніздрями, повні щоки, мікрогенія. Патологія внутрішніх органів включає надклапанний стеноз аорти, дефекти перегородок серця, стеноз легеневої артерії. Розумова відсталість різного ступеня, різноманітні психічні порушення, низький інтелект. З віком захворювання приймає важку форму.

Моногенні захворювання, що супроводжуються хромосомною нестабільністю

Раніше вважалося, що ДНК хромосом еукаріот досить стабільна і змінюється лише в результаті досить рідких мутаційних подій. Однак на теперішній час встановлені нові типи мінливості геному, що відрізняються за частотою і механізмам від звичайного мутаційного процесу. Одним з проявів нестабільності генома на клітинному рівні є хромосомна нестабільність.

В хромосомах людини є досить велика кількість сайт - специфічних ламких ділянок, експресія яких істотно залежить від умов культивування клітин і молекулярна природа яких тільки зараз починає з'ясовуватись.

Синдром ламкої X-хромосоми (Синдром Мартіна-Белл)

Як правило, розриви хромосом або пробіли хроматид, що виникають з підвищеною частотою в тих чи інших конкретних хромосомних сегментах (так звані ламкі ділянки або фрагільні сайти хромосом), не пов'язані з будь-якими захворюваннями. Проте, у 1968 р.

C.Lubs описав специфічний цитогенетичний маркер у хворих з розумовою відсталістю. Була визначена наявність специфічного цитогенетичного маркера, що проявлявся в окремих клітинах розривами хроматид в дистальній частині довгого плеча X-хромосоми в сегменті Xq27.3. Пізніше було з'ясовано, що перший клінічний опис сім'ї з синдромом, в якому розумова відсталість була провідною клінічною ознакою, був описаний ще в 1943 р. англійськими лікарями P. Martin і J. Bell.

Синдром ламкої X-хромосоми цікавий своїм незвичним спадкуванням та досить високою популяційною частотою (1 на 1500-3000). Незвичайність спадкування полягає в тому, що тільки 80% чоловіків, носіїв мутантного гена, мають клінічні ознаки захворювання, а решта 20% як клінічно, так і цитогенетично нормальні, хоча після передачі мутації своїм дочкам можуть мати уражених онуків. Цих чоловіків називають трансмітерами, тобто передавачами не експресованого мутантного гена, який стає експресуючим в наступних поколіннях.

Цитогенетична характеристика Синдром Мартіна-Белл характеризується ламкою (фрагільною) X-хромосоною в сегменті Xq27.3, яка виявляється в спеціальних умовах культивування клітин в середовищі з дефіцитом фолієвої кислоти. Фрагільний сайт при цьому синдромі отримав позначення FRAXA. Крім ламкого сайту FRAXA в дистальній частині довгого плеча X-хромосоми в даний час ідентифіковано ще три ламких ділянки - FRAXE, FRAXF і RFAXD. Перші дві пов'язані з аномаліями розвитку, а ламка ділянка RFAXD, розташована поблизу сайту FRAXA, виявляється з частотою 1-2% у нормальних осіб і може призводити до хибно-позитивної діагностики синдрому.

Основними діагностичними ознаками захворювання є: розумова відсталість, прогнатизм, широке обличчя з рисами акромегалії, великі відстовбурчені вуха, макроорхідизм в післяпубертатному періоді, аутизм, гіперкінези, погана концентрація уваги, дефекти мови, більш виражені у дітей. Реєструються також аномалії сполучної тканини з гіпер розтяжністю суглобів і пролапсом мітрального клапана. Відносно повний спектр клінічних ознак мають тільки 60% чоловіків з фрагільною X-хромосоною, 10% хворих не мають лицевих аномалій, 10% мають лише розумову відсталість без інших ознак, а 30% хворих не мають макроорхідизма.

У 1991 році був охарактеризований ген, відповідальний за розвиток даного захворювання. Ген отримав назву FMR1 (англ. - Fragile site Mental Retardation 1 - ламка ділянка хромосоми, пов'язана з розвитком розумової відсталості 1 типу). Було встановлено, що багаторазове збільшення в першому екзоні гена FMR-1 простого тринуклеотидного повтору CGG в призводить до цитогенетичної нестабільності в локусі Xq27.3 і обумовлює основні клінічні прояви. У здорових людей число цих повторів в X-хромосомі коливається від 5 до 52, а у хворих їх кількість становить 200 і більше. Таке явище різкої, стрибкоподібної зміни числа CGG-повторів у хворих отримало назву **експансії числа тринуклеотидних повторів**. Показано, що експансія CGG-повторів істотно залежить від статі нащадка, вона помітно збільшена при передачі мутації від матері до сина. Важливо відзначити, що експансія нуклеотидних повторів є постзиготною подією і виникає на дуже ранніх стадіях ембріогенезу.

Основні клінічні прояви.

Характерна помірна або виражена розумова відсталість, порушення мовного розвитку. Обличчя прямокутної форми з високим виступаючим лобом, тонким довгим носом

та гіперплазією нижньої щелепи. Можуть рееструватись широкі кисті рук, м'язова гіпотонія, аутизм, макроорхізм, а також ожиріння, гінекомастія, гіпоспадія, пролапс мітрального клапану.

У жінок-носіїв можливе зниження інтелекту.

Методи діагностики хромосомних хвороб

Цитогенетичний метод – це метод аналізу хромосом, що ґрунтується на мікроскопічному дослідженні їх структури і кількості.

В той же час, для визначення порушень в хромосомному апараті, пов'язаних зі зміною числа X-хромосом, часто застосовують простий, але досить інформативний **метод дослідження статевого хроматину**.

Проте, діагноз вважається встановленим тільки після проведення **аналізу каріотипу** та визначення хромосомних аномалій. Метод диференційного фарбування хромосом забезпечує ідентифікацію кожної хромосоми людини, що робить можливим його використання для дослідження багатьох типів вроджених аномалій, а також визначення хромосомних аберацій за злоякісної трансформації клітин.

У випадках складних хромосомних перебудов, прихованих делецій з клінічною симптоматикою певного синдрому, пов'язаного з мікроструктурними аномаліями хромосом, наявності маркерних хромосом, необхідно додатково проводити аналіз каріотипу із залученням **молекулярно-цитогенетичних методів** (флуоресцентна *in situ* гібридизація, FISH). Метод молекулярної **флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH)** заснований на здатності хромосомної ДНК утворювати стійкі гібридні молекули з відомими за нуклеотидним складом ДНК (РНК та інш.) - пробами безпосередньо на препаратах фіксованих клітин, хромосом та інтерфазних ядер з подальшим виявленням результату гібридизації по мітці – флуоресцентному сигналу в очікуваному місці.

Основні сфери застосування флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH):

- Клінічна цитогенетика
- Пренатальна діагностика
- Доімплантаційна діагностика
- Онкологія, онкогенетика
- Гематологія

FISH є стандартом в діагностиці мікроделецій, оскільки дані порушення в більшості випадків не можна виявити за допомогою традиційної цитогенетики.

Мікроделеційні синдроми - це генетичні порушення розвитку, пов'язані з невеликими хромосомними делеціями, що зачіпають один або кілька генів.

Контрольні запитання

- 1.Хромосомні захворювання. Етіологія. Приклади поширених хромосомних захворювань.
2. Поняття мутації гену. Мутагени. Мутагенез. Тератогенез.
- 3.Поняття каріотипу. Цитогенетичний аналіз. Показання до дослідження каріотипу.
- 4.Кількісні аномалії каріотипу. Поліплодія, анеуплодія. Приклади.

5. Структурні аномалії каріотипу. Варіанти структурних каріотипів.
6. Хромосомні хвороби. Визначення поняття. Етіологія та класифікація.
7. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі.
8. Патогенез хромосомних хвороб.
9. Загальна характеристика хромосомних хвороб.
10. Геномний імпринтинг. Визначення поняття.
11. Клініко-генетична характеристика синдрому Патау.
12. Клініко-генетична характеристика синдрому Едвардса.
13. Клініко-генетична характеристика синдрому Дауна.
14. Клініко-генетична характеристика трисомії 22.
15. Клініко-генетична характеристика синдрому Шерешевського-Тернера.
16. Клініко-генетична характеристика синдрому Кляйнфельтера
17. Клініко-генетична характеристика полісомій за статевими хромосомами.
18. Клініко-генетична характеристика синдромів часткових анеуплоїдій.
19. Клініко-генетична характеристика мікроцитогенетичних синдромів.
20. Фактори підвищеного ризику народження дітей з хромосомними хворобами.
21. Генетичні основи профілактики спадкової патології. Планування сім'ї.

VI. План та організаційна структура семінарського заняття

п/п	Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навчальні цілі в рівнях засвоєння	Методи контролю навчання	Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу (у хвилинах)
	2	3	4	5	6
I. Підготовчий етап					30 хв.
1	Організаційні заходи				2 хв.
2	Постановка навчальних цілей	II		«Актуальність теми»	3 хв.
	<p>1. Ознайомитись з поширеністю та захворюваністю на хромосомну патологію в Україні</p> <p>2. Ознайомитись з сучасними уявленнями про генетичні механізми формування хромосомної патології.</p> <p>3. Пояснювати узгодженість характеру порушень з етапами онтогенезу (гамето-, ембріо-, фетопатія.)</p> <p>4. Знати етіологію, патогенез й цитогенетику хромосомних хвороб.</p> <p>5. Знати типи порушень в хромосомному наборі:</p>			“Навчальні цілі”	25 хв.

	<p>структурні, числові.</p> <p>6. Тракувати каріограми в нормі та при патології.</p> <p>7. Знати особливості клінічних проявів окремих синдромів: Дауна, Патау, Едварда, «котячого крику», Шерешевського-Тернера, Клайнфельтера.</p> <p>4. Засвоїти зміст, поняття, ефекти хромосомного і геномного імпринтингу.</p> <p>5. Тракувати поняття однобатьківська дисомія та хромосомний поліморфізм.</p> <p>6. Пояснювати генетичну гетерогенність клінічно подібних форм захворювань.</p> <p>7. Вміти на основі отриманих знань та навичок провести клінічне обстеження хворого з хромосомною патологією, призначити необхідне обстеження, провести диференційний діагноз в межах суміжних нозологій.</p>				
II. Основний етап					100 хв.
1.	Контроль вихідного рівня знань, навичок, вмінь:	Виявити рівень засвоєння знань про генетичні механізми формування вродженої і спадкової патології на попередньо забезпечуючих дисциплінах	фронтальне, індивідуальне опитування, тести II рівня, задачі II рівня		
	Формування професійних вмінь та навичок				

<p>1. Знати основні диференційно діагностичні критерії захворювань, сучасну класифікацію хромосомної патології та вміння визначати пріоритети в лікуванні окремого хворого з урахуванням супутньої патології.</p> <p>2. Оволодіти навичками обстеження хворого з хромосомною патологією та розпізнавання загальних проявів спадкової патології, визначати тактику обстеження та ведення хворих на хромосомну патологію, інтерпретувати лабораторні тести та додаткові методи обстеження.</p> <p>3. Надати опис фенотипу пацієнта на хромосомну патологію чи особи, яка звернулася для медико-генетичного консультування або оволодіти навичками визначення статевого хроматину як експрес-методу діагностики хромосомної патології. Продемонструвати вміння діагностувати природжені морфогенетичні варіанти, правильно використовувати відповідну термінологію при описі клінічної картини та фенотипу пацієнта;</p> <p>-</p>	<p>Навчити методам</p> <p>Медико-генетичного обстеження пацієнта, які використовує лікар-генетик в своїй практиці</p>	<p>Метод формування навичок: практичний тренінг</p>	<p>1. Інструкції для формування навичок і вмінь. Обладнання історії хвороби, алгоритми дій, інструменти:</p> <p>2. історії хвороби, лабораторні дані, задачі і тести II-III рівня</p> <p>Метод формування вмінь: професійний тренінг у вирішенні нетипових клінічних ситуацій</p>		
<p>4. Скласти план обстеження та визначити тактику ведення пацієнта з хромосомним синдромом</p>			<p>Алгоритми для формування професійних навичок, історії хвороби, задачі і тести II-III рівня</p>		
			<p>Алгоритми, інструкції для</p>		

				формування професійних вмінь, історії хвороби, листки призначень	
III. Заключний етап					50 хв.
	Контроль та корекція рівня професійних навичок і вмінь			навичок: індивідуальний контроль вмінь: рішення нетипових задач та тестів III рівня	15 хв.
				Результати клінічної роботи: оформлення первинного огляду, заповнення, плану обстеження курованого хворого, Задачі, тести III рівня	
	Підведення підсумків заняття (теоретичного, практичного, організаційного) та заслуховування підготовлених доповідей			Аналіз і оцінка результатів клінічної роботи	30 хв.
	Домашнє завдання (основна і додаткова література по темі)				5 хв.

VII. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗАНЯТТЯ:

6.1. Матеріали контролю базисної (вихідного рівня) підготовки студентів:

тестові завдання (додаються).

6.2. Матеріали для методичного забезпечення основного етапу заняття:

історії хвороби, таблиці, набори аналізів, лікарські засоби.

6.3. Матеріали для заклучного етапу заняття: набір тестових завдань, клінічних ситуаційних задач II-III рівня засвоєння (додаються).

6.4. Матеріали для методичного забезпечення самопідготовки студентів. Викладені у відповідних методичних вказівках.

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Які методи дослідження дозволяють верифікувати діагноз хромосомної хвороби?

- А.Клініко-генеалогічний, біохімічний
- Б.Клініко-генеалогічний, визначення статевого хроматину
- В.Визначення статевого хроматину, дерматогліфічний метод
- Г.Дерматогліфічний, біохімічний
- Д.Цитогенетичний, молекулярно-цитогенетичні**

2. Що таке плейотропія?

- А. Декілька генів контролюють прояв однієї ознаки
- Б. Один ген впливає на прояв декількох ознак**
- В. Зчеплене успадкування декількох ознак
- Г. Множинність прояву одного гена
- Д. Все перераховане невірно

3. Які хромосоми не зустрічаються у людини?

- А. Метацентричні
- Б. Субметацентричні
- В. Телоцентричні**
- Г. Акроцентричні

4. Який хроматин є функціонально активним?

- А. Весь хроматин
- Б. Еухроматин**
- В. Гетерохроматин
- Г. Все перераховане вірно
- Д. Все перераховане невірно

5. Множинні прояви гену, коли мутація в ньому обумовлює в тій чи іншій мірі декілька ознак, одержало назву:

- А. Пенетрантності
- Б. Експресивності
- В. Плейотропії**
- Г. Полігенії
- Д. Все перераховане невірно

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

1. Як проявляються хромосомні та геномні мутації у людини?

- А. Генні хвороби людини
- Б. Хромосомні хвороби людини
- В. Порушення репродуктивної функції**
- Г. Ізольовані вроджені вади розвитку
- Д. Множинні вади розвитку

2. Які фактори викликають мутації у живих організмів?

- А. Фізичні фактори
- Б. Біологічні фактори
- В. Хімічні фактори
- Г. Іонізуюче випромінювання, пестициди, віруси
- Д. Соціальні фактори

3. Що таке модифікаційна мінливість?

- А. Зміни структури гену

- Б. Зміни структури хромосоми
- В. Зміни геному
- Г. Зміни фенотипу організму в межах норми реакції в конкретних умовах зовнішнього середовища**
- Д. Все перераховане невірно

4. Виберіть з наведених нижче механізми комбінаційної мінливості:

- А. Рекомбінація хромосом у мейозі
- Б. Рекомбінація хромосом у мітозі
- В. Рекомбінація генів та хромосом у мітозі
- Г. Нові комбінації генів у мейозі
- Д. Рекомбінація генів та хромосом у мейозі**

5. Які Ви знаєте мутагени фізичної природи?

- А. Радіоактивні речовини**
- Б. УФ-промені**
- В. Всі види іонізуючого випромінювання**
- Г. Вібрація**
- Д. Зміни атмосферного тиску

Задачі

1. Яка ймовірність народження гомозиготи по рецесивному гену при шлюбі двох гетерозиготних батьків (за законами Менделя)?

- А. 0%
- Б. 25%**
- В. 50%
- Г. 75%
- Д. 100%

2. Яка ймовірність народження гомозиготи по рецесивному гену при шлюбі гомозиготи за домінантним геном та гетерозиготи (за законами Менделя)?

- А. 0%**
- Б. 25%
- В. 50%
- Г. 75%
- Д. 100%

3. Яка ймовірність народження гомозиготи по рецесивному гену при шлюбі гомозиготи за рецесивним геном та гетерозиготи (за законами Менделя)?

- А. 0%
- Б. 25%
- В. 50%**
- Г. 75%
- Д. 100%

4. Яка ймовірність народження дитини з групою крові А(II), якщо у матері О(I), а у батька В(III)?

- А. 0%**
- Б. 25%
- В. 50%

- Г. 75%
- Д. 100%

5. Яка ймовірність народження дитини з групою крові А(II), якщо у матері О(I), а у батька АВ(IV)?

- А. 0%
- Б. 25%
- В. **50%**
- Г. 75%
- Д. 100%

6. Яка ймовірність народження дитини з групою крові А(II), якщо у обох батьків та ж сама група крові і вони є гетерозиготами?

- А. 0%
- Б. 25%
- В. 50%
- Г. **75%**
- Д. 100%

7. Чи є ймовірність народження дитини з групою крові О(I), якщо у матері А(II), а у батька В(III)?

- А. Так
- Б. Ні

8. Яка ймовірність народження хворого хлопчика у фенотипово здорових батьків, якщо мати є гетерозиготним носієм при Х-зчепленому рецесивному типі успадкування захворювання?

- А. 25% всіх дітей
- Б. 50% всіх дітей, 25% всіх хлопчиків
- В. 25% всіх хлопчиків
- Г. **50% всіх хлопчиків, 25% всіх дітей**

9. Ймовірність бути гетерозиготним носієм патологічного гену для здорової людини, у якої мати і батько - гетерозиготні носії рецесивного аутосомного гена, дорівнює:

- А. 1/4
- Б. 1/3
- В. 2/3
- Г. **1/2**
- Д. 3/4

10. Ймовірність бути гетерозиготою для нащадка, якщо один із батьків гомозигота, а другий - гетерозигота, дорівнює:

- А. 1/4
- Б. 1/3
- В. 2/3
- Г. **1/2**
- Д. 3/4

VI .ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

Навчальна:

1. Медична генетика: Підручник /За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
2. Медична генетика. Підручник для вузів. В.М. Запорожан, Ю.І. Бажора, А.В. Шевеленкова, М.М. Чеснокова. — Одеса, ОДМУ, 2005
3. Бочков Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР -Медиа, 2011. – 582 с.
4. Медична генетика: Підручник /За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.
5. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

Наукова:

1. В.П. Пузырев, В.А.Степанов. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск, 1998.
2. Ф. Фогель. А. Мотульски. Генетика человека. М.:Мир, в 3-х томах,1990.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. 3-е издание. 2007. - 448с.

Навчально-методична література:

а) **навчальна** (основна і додаткова):
ДОДАТКОВА

1. В.П. Пузырев, В.А.Степанов. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск, 1998.
2. Геномика - медицине. Научное издание/ под ред. Академіка РАМН В.И. Иванова и академіка РАН Л.Л. Киселева. – М: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 392 с.
3. Ф. Фогель. А. Мотульски. Генетика человека. М.:Мир, в 3-х томах,1990.
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б.. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: Клинико-биологические аспекты. – М.: ИД «Медпрактика - М», 2008, 300 с.
5. Ю.И.Барашнев, В.А.Бахарев, П.В.Новиков. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. – М., «Триада-Х», 2004 г.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. 3-е издание. 2007. - 448с.

Методична:

1. Використання метода полімеразної ланцюгової реакції в клінічній практиці. Моїсеєнко Р.А., Гречаніна О.Я., Здибська О.П., Гусар В.А., Василенко Ю.В.- Харків, ХДМУ-2005.
2. Кравченко О.В, Сорокман Т.В., Ясніковська С.М., Ластівка І.В. Тестовий контроль з основних питань медичної генетики в акушерстві та педіатрії. - Чернівці: Медакадемія, 2004. - 60 с.
3. Дьякова Т.Є. Збірник задач з загальної та мед. генетики. – Чернівці, 1996.

4. Алгоритм управління профілактикою природженої патології на рівні первинної медико-санітарної допомоги: (Мет.рек.)/Укл. Рудень В.- Львів.: Львів. Держ. Мед. ун-т. – 2002. – 24 с.
5. Первинна профілактика вродженої і спадкової патології: (Мет.рек.)/Укл. Тимченко О. та ін. – К.: Ун-т гігієни та мед. екол. Ім. О.М.Марзаєва, 2001. – 27 с.
6. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б. Геномний імпринтинг та хвороби імпринтингу: Методичні рекомендації. – Харків, 1997.- 14с.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
для ведення практичного заняття із студентами
МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учбова дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №4</i>	Мітохондріальна патологія. Хвороби зі спадковою схильністю
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика мітохондріальної патології. Клініка, діагностика, лікування
<i>Курс</i>	5
<i>Факультет</i>	Медичний

I. Актуальність теми

Досягнення генетики, біохімії та морфології, сприяли визначенню серед раніше недиференційованих патологічних станів нового класу захворювань, обумовлених дефектами структури і функції мітохондрій, що призводить до недостатності енергетичного забезпечення клітин, тканин та органів. Таки патологічні стани одержали назву “хвороби клітинної енергетики” або “мітохондріальні хвороби”. Мітохондріальні захворювання (МТЗХ) відрізняються винятковою генетичною гетерогенністю та клінічною поліморфністю. На сьогодні до класу мітохондріальних хвороб відносять досить широкий спектр хвороб нервової, м'язової, серцево-судинної та ендокринної систем, органа зору, нирок та ін. Мітохондріальні хвороби набули великої актуальності для генетиків, педіатрів, невропатологів та інших фахівців в силу тяжкості клінічних і біохімічних проявів, важкого прогресивного перебігу, низької ефективності терапії та високого ризику повторення патології в родині. Тому студент повинен знати основні ознаки мітохондріальних захворювань, діагностичні критерії окремих мітохондріальних хвороб, основні принципи лікування цієї групи захворювань.

Метою вивчення теми є необхідність отримання базових знань, без яких неможливо зрозуміти складний механізм розвитку мітохондріальної патології, що виникає внаслідок генетичних мутацій у мітохондріальній та ядерній ДНК.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Знати етіологію та патогенез мітохондральних захворювань.
2. Знати принципи класифікації мітохондральних захворювань.
3. Знати загальну характеристику мітохондральних захворювань.
4. Знати загальні принципи діагностики мітохондральних захворювань.
5. Розпізнавати клінічні прояви мітохондральних захворювань (синдроми Кернса-Сейра, MELAS, MERRF, Лебера, Пірсона, NARP).

6. Визначати необхідність додаткових обстежень хворого (біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні) при наявності загальних ознак мітохондріальних захворювань.

7. Знати загальні принципи лікування та профілактики мітохондральних захворювань.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

Сформувати у студентів почуття відповідальності за професійність дій у процесі обстеження, діагностики та лікування пацієнтів з МТЗХ. Продовжити формування клінічного мислення майбутнього лікаря загальної практики, та на основі деонтологічних принципів, навчити молодого спеціаліста встановлювати психологічний контакт з таким хворим та його родичами.

IV. Міждисциплінарна інтеграція

<i>Дисципліна</i>	Знати	Вміти
<i>Біологія</i>	Еволюція розвитку мітохондрій; структура та функції мітохондріальної ДНК; процес реалізації генетичної інформації; етапи синтезу білка – транскрипція, трансляція	
<i>Анатомія, Фізіологія</i>	<i>Вікові морфофункціональні особливості людини</i>	проводити обстеження
<i>Гістологія</i>	<i>Основи структурної організації клітини, внутрішньоклітинних органел, зокрема мітохондрій</i>	виявляти структурні зміни клітин при оптичній мікроскопії
<i>Біохімія, патологічна фізіологія</i>	<i>Аеробний та анаеробний тип енергозабезпечення клітин і тканин організму та основні механізми їх порушень</i>	визначити основні ферменти та ланки окислювального фосфорилування в процесі синтезу АТФ в мітохондріях
<i>Терапія, педіатрія</i>	<i>Антропометричні, клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження</i>	збирати анамнез проводити клінічне обстеження по органах та системах, оцінювати показники фізичного розвитку, результати лабораторних та інструментальних методів
<i>Неврологія</i>	<i>Критерії діагностики захворювань нервової системи</i>	проводити неврологічне обстеження
<i>Офтальмологія</i>	<i>Критерії діагностики патології зору</i>	оцінити результати офтальмологічного

		обстеження
<i>Акушерство</i>	<i>Скринінгова, неінвазивна та інвазивна діагностика патології плода</i>	проводити оцінку результатів
<i>Гематологія</i>	<i>Критерії діагностики анемії та цитопеній</i>	оцінити показники периферичної крові та кісткового мозку
<i>Фармакологія</i>	Основні групи антиоксидантів, кофакторів метаболізму, метаболітів та переносників електронів. Правила виписування рецептів	виписувати рецепти, призначати адекватне лікування

V. План та організаційна структура заняття.

№	Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навчальні цілі в рівнях засвоєння	Методи контролю навчання	Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу (у хвилинах)
---	--	-----------------------------------	--------------------------	------------------------------------	----------------------------

1	2	3	4	5	6
I. Підготовчий етап					25 хв.
1	Організаційні заходи				2 хв.
2	Постановка навчальних цілей	II		"Актуальність теми"	3 хв.
3	<p>Контроль вхідного рівня знань, навичок:</p> <p>1. Основні поняття, термінологія: мітохондрія, мітохондріальний геном, мітохондріальні хвороби.</p> <p>2. Еволюція розвитку мітохондрій, структурні та фізіологічні особливості мітохондріальної ДНК, процес реалізації генетичної інформації, етапи синтезу білка – транскрипція, трансляція.</p> <p>3. Аеробний та анаеробний тип енергозабезпечення клітин і тканин організму та основні механізми їх порушень.</p> <p>4. Патофізіологічні механізми порушень клітинного метаболізму та їх ускладнення.</p> <p>5. Основні групи антиоксидантів, кофакторів метаболізму, метаболітів та переносників</p>	<p>Виявити рівень засвоєння знань про структуру та функції мітохондрій на попередньо забезпечуючих дисциплінах</p>	<p>1.Фронтальне експрес - опитування</p> <p>2. Тестовий контроль</p>	<p>1. Таблиці</p> <p>2. Тести</p> <p>3. Схеми</p>	20 хв.

1	2	3	4	5	6
	електронів. 6. Основні методи діагностики захворювань з порушеннями енергетичного обміну.				
II. Основний етап					120 хв.
	1. Знати етіологію, патогенез мітохондральних захворювань та типи їх успадкування. 2. Знати принципи класифікації мітохондральних захворювань. 3. Знати загальну характеристику мітохондральних захворювань 4. Знати загальні принципи діагностики мітохондральних захворювань 5. Розпізнавати клінічні прояви мітохондральних захворювань (синдроми Кернса-Сейра, MELAS, MERRF, Лебера, Пірсона, NARP). 6. Визначати необхідність додаткових обстежень хворого (біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні) при наявності загальних ознак мітохондральних захворювань. Знати загальні принципи лікування та профілактики мітохондральних захворювань.		Індивідуальне опитування (контрольні питання), 2.Професійний тренінг у вирішенні типових задач	1. Таблиці 2. Схеми 3. Результати обстежень 4. Ситуаційні задачі 5. Нетипові ситуаційні задачі 6. Презентації	
III. Заклучний етап					35 хв.
	Контроль та корекція рівня професійних знань, вмінь і навичок		1.Тестування 2.Індивідуальне опитування	Схеми Тести	15 хв.
	Підведення підсумків заняття (теоретичного, практичного, організаційного) та заслуховування підготовлених доповідей)			Презентації Аналіз і оцінка результатів роботи	15 хв.
	Домашнє завдання для наступної теми				5 хв.

V. Зміст заняття

Серед сучасних спадкових хвороб, які зустрічаються у людей, існує безліч нозологічних одиниць, які повністю ще не ідентифіковані. Вони можуть ховатися за маскою будь-яких відомих хвороб, їх можуть лікувати як звичайні хвороби, але насправді вони мають багато відрізень від описаних раніш хвороб, в тому числі, і відсутність ефекту від лікування. До таких захворювань до недавнього часу відносилися і мітохондральні хвороби. Після того, як був описаний мітохондральний геном, встановлений тип успадкування і шукаються підходи до етіопатогенетичного лікування, їх признали як окремий нозологічний

клас. Крім того, встановлено, що МТЗХ, не такі рідкі, як вважалося спочатку, і спостерігається певний ріст таких захворювань.

Мітохондрії — одні з найбільших органел клітини, які містяться в усіх еукаріотичних клітинах, окрім еритроцитів і зрілих кератиноцитів. Вони виконують функцію метаболічного центру та відповідають за виробництво енергії у вигляді АТФ. Накопичена енергія в подальшому трансформується в механічну (в м'язових клітинах), біоелектричну (у нервових клітинах). Найбільша кількість мітохондрій спостерігається переважно в клітинах, які споживають велику кількість енергії, наприклад, у клітинах нервової системи, скелетних та серцевого м'язів, в екзокринних клітинах підшлункової залози, печінці, ооцитах.

Мітохондрії мають свої особисті ДНК, РНК і рибосоми, самі синтезують частину своїх білків, розмножуються шляхом поділу надвоє.

Особливістю функціонування мітохондрій є наявність власного мітохондріального геному - кільцевої молекули ДНК, розташованої усередині даної органели, що складається з 16569 нуклеотидів. У 1981р. в лабораторії молекулярної біології Медичного дослідницького Центру в Кембриджі науковою групою Ф.Сенгера була розшифрована нуклеотидна структура ДНК мітохондрій (мтДНК) людини.

Мітохондріальна ДНК (мтДНК) містить 37 генів, що кодує синтез 2 видів рибосомальної РНК, 22 види транспортної РНК і 13 білків, що входять до складу I, III, IV і V комплексів дихального ланцюга мітохондрій.

Решта пептидів дихального ланцюга і значна частина інших мітохондріальних білків кодується генами ядерної ДНК. Таким чином, у забезпеченні різноманітних біохімічних функцій мітохондрій беруть участь білки, які кодується як мітохондріальними, так і ядерними генами.

Відповідно до вищезазначених особливостей подвійного геному мітохондрій, тип успадкування мітохондріальних хвороб може бути різним. Оскільки мтДНК в організмі має майже виключно материнське походження, при передачі мітохондріальної мутації нащадку в родоводі має місце материнський тип успадкування - хворіють усі діти хворої матері. Якщо мутація відбувається в ядерному гені, що кодує синтез мітохондріального білка, захворювання передається по класичним менделевським законам.

Іноді мутація мтДНК (зазвичай - делеція) виникає *de novo* на ранній стадії онтогенезу, і тоді захворювання проявляється як спорадичний випадок.

Кожна мітохондрія містить від 2 до 10 копій молекул мтДНК, а клітини різних тканин можуть містити від сотень до декількох тисяч мітохондрій. Таким чином, загальна кількість молекул мтДНК в клітині може досягати десятків тисяч (наприклад, у кардіоміоциті до 50 тис. молекул мтДНК).

У звичайній ситуації в усіх клітинах і тканинах організму є один і той же нормальний тип мт ДНК. Такий стан позначається як **гомоплазмія**.

При виникненні мутації в мт ДНК та її поширенні виникає **гетероплазмія**, тобто стан, при якому в клітині (тканині) існує сукупність двох різних популяцій мтДНК - нормальної і мутантної. Під час розподілу клітин з гетероплазмією, процес розподілу мутантної мтДНК у ту чи іншу дочірні клітки випадковий. Таким чином, у результаті багаторазових клітинних розподілів, склад мутантних мтДНК у різних клітинних лініях може дрейфувати в напрямку тільки мутантного чи винятково нормального типів. Цей процес одержав назву **реплікаційної сегрегації (РС)**.

Феномен РС може мати місце в соматичних клітках і в клітках зародкових шляхів, пояснюючи розходження в пропорції мутантних молекул мтДНК і фенотипічне розходження як між потомством, так і між різними тканинами й органами одного індивіда. При цьому у ряді випадків зміна мітохондріального генотипу може відбуватися протягом одного покоління.

Випадковий характер РС не дозволяє в даний час достовірно прогнозувати рівень мутантних молекул мтДНК і ймовірний ризик експресії фенотипу, що значно обмежує можливості медико-генетичного консультування.

Відсотковий вміст нормальної і мутантної мтДНК в різних тканинах може варіювати в широких межах (від 0 до 100%), що в значній мірі визначає характер і тяжкість відповідних

клінічних проявів. Більш того, в продовж життя в одній і тій же тканині співвідношення нормальної і мутантної популяції мтДНК також може змінюватися, забезпечуючи певні трансформації симптоматики захворювання.

Інформативна щільність мтДНК висока, а надмірність, характерна для яДНК, відсутня. Тому інтенсивність мутаційного процесу мтДНК значно вище, ніж в яДНК, а відсутність інтронів призводить до того, що мутації локалізуються в кодуючих послідовностях мтДНК. Відсутність гістонів та ефективної системи репарації робить мтДНК більш вразливою щодо впливу вільних радикалів кисню, що утворюються в процесі окисного фосфорилування, що є внеском у нейродегенеративні процеси і процеси старіння.

Основна функція мітохондрії - виробництво клітинної енергії, здійснюється дихальним ланцюгом. Дихальний ланцюг локалізується у внутрішній мембрані мітохондрії і включає у себе п'ять мультиферментних комплексів (з I по V), кожен з яких у свою чергу складається з декількох десятків субодиниць. Комплекси I - V мають подвійне кодування, оскільки частина субодиниць, кодується генами, що локалізуються в мтДНК, тоді як велика частина субодиниць кодується генами ядерної ДНК (яДНК). Кінцевим результатом окисного фосфорилування, що відбувається в комплексах I - V, є виробництво енергії - синтез АТФ. Дефекти ферментів дихального ланцюга призводять до зменшення синтезу АТФ.

Особливості мітохондріальної ДНК:

1. Строго материнський характер успадкування ДНК, тобто вони передаються від матері до дочок та синів. Сини мітохондріальної ДНК не передають.

2. Відсутня комбінативна мінливість - мітохондріальна ДНК належить тільки одному з батьків, отже, рекомбінаційні події відсутні, а нуклеотидна послідовність змінюється з покоління в покоління тільки за рахунок послідовного накопичення мутацій.

3. Мітохондріальна ДНК не має інтронів і ефективної ДНК репараційної системи. Це веде до збільшення частоти мутацій мітохондріальної ДНК порівняно з ядерною.

4. Усередині однієї клітини можуть одночасно співіснувати нормальна та мутантна мітохондріальна ДНК (явище гетероплазмії).

Мітохондріальні захворювання - поняття мітохондріальні захворювання включає великий спектр клінічної патології, яка часто має важкий прогресивний плин, викликає виражену інвалідизацію і характеризується резистентністю до лікування. Така група різноманітна і містить велике число захворювань нервової системи, зору, м'язової системи, серця, нирок, ендокринних органів. Передбачається, що мітохондріальні захворювання можуть бути одним з найбільших класів дегенеративних хвороб нервової системи..

Класифікація мітохондропатій.

На теперішній час загальноприйнятної класифікації захворювань, що порушують нормальну роботу окисного фосфорилування мітохондрій, не існує. Спроби біохімічної, чи клінічної класифікацій цих захворювань у зв'язку зі складністю інтерпретації біохімічного дефекту і поліморфізму проявів не мали успіху.

Найбільш популярною є молекулярно – генетична класифікація, відповідно до якої ідентифіковані три класи мтДНК мутацій, порушення нормального функціонування дихального ланцюга:

- мутації структурних генів,
- заміни основ, що порушують трансляцію білка в мітохондріях і
- перебудови мітохондріального геному.

Мітохондріальні хвороби класифікують за типом мутацій:

1. Місенс – мутантні мітохондріальні хвороби:

- нейроофтальмопатія Лебера;
- пігментний ретиніт.

2. Хвороби, які викликані мутаціями в генах транспортної РНК:

- синдром MERRF;
- синдром MELAS;

3. Мітохондріальні хвороби, які викликані делеціями або дуплікаціями мітохондріальної ДНК:

- синдром Кернса-Сейра;
 - синдром Пірсона;
 - асиметричний птоз;
 - дилатаційна кардіоміопатія.
4. Хвороби, які викликані мутаціями, що знижують число копій мітохондріальної ДНК:
- летальна інфантильна дихальна недостатність;
 - синдром молочного-кислого ацидозу.
5. Набуті пошкодження мтДНК під впливом дії шкідливих чинників
- токсинів
 - ліків
 - іонізуючої радіації
 - процесів старіння.
6. Хвороби викликані мутаціями в ядерній ДНК:
- захворювання, що пов'язані з дефектами дихального ланцюга;
 - захворювання, що пов'язані з порушенням метаболізму молочної та піровіноградної кислот;
 - захворювання, що обумовлені дефектами бета-окислення жирних кислот;
 - ферментопатії циклу Кребса;
 - синдроми дефіциту карнітину та ферментів, що приймають участь у його метаболізмі.

Загальні клінічні риси МТХЗ:

1. Полісиндромність уражень з частим залученням нервової системи, органа зору, серця і скелетних м'язів.
2. Велика варіабельність віку маніфестації хвороби, проте більшість захворювань починаються в дитячому та молодому віці.
3. Проградієнтність перебігу з негативною динамікою і збільшенням симптомів ураження різних органів і систем.
4. Резистентність до традиційних методів лікування.

Найбільш часті органопатії при мітохондріальних хворобах у результаті дефектів дихального ланцюга наведені нижче.

ЦНС: ураження мозку, пре-, перинатальна енцефалопатія у вигляді дегенеративних процесів у мозку (гліоз, гіпотрофія, судомний синдром (резистентний до терапії), поліневропатія, патологічні рефлексії, зниження чутливості, летаргія, кома, затримка психомоторного розвитку, атаксія, дистонія, зменшення розмірів турецького сідла.

Очі: птоз, амбліопія, офтальмоплегія, пігментний ретиніт, атрофія зорових нервів, ністагм, катаракта.

Серце: кардіоміопатія (гіпертрофічна), аритмії, порушення провідної системи серця.

Печінка: прогресуюча печінкова недостатність (особливо у немовлят), помірна гепатомегалія, неоднорідність паренхіми печінки.

Селезінка: спленомегалія, неоднорідність паренхіми.

Нирки: тубулопатія (синдром Фанконі), нефрит, ниркова недостатність, пієлоектазія.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ): рецидивне блювання, діарея, атрофія ворсин, порушення екзокринної панкреатичної функції.

Ендокринна система: низький зріст, цукровий діабет.

Кістковий мозок: панцитопенія, макроцитарна анемія.

Шкіра: раннє старіння, недостатній розвиток підшкірно-жирової клітковини.

Скелет: аномалії розвитку.

Крім того, у хворих відмічаються прогресуючий перебіг захворювання, лактатацидоз та специфічний фенотип (низький зріст, тонке волосся, голубі склери, високе піднебіння).

Клініка найбільш поширених мітохондропатій.

Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів, нейрофтальмопатія, «грім серед ясного неба»). Синдром описаний у 1971 році Теодором Лебером. Встановлено 10 точкових мутацій мтДНК, які призводять до зміни амінокислотного складу поліпептидів комплексу 1-го дихального ланцюга. Захворювання проявляється у віці 6-62 роки, частіше в 11-30 років. Захворювання розвивається гостро та підгостро. Першою проявою є гостре або підгостре зниження гостроти зору одного ока, а через 7-8 тижнів і другого, або разом обох очей (без періоду продрому). Основні скарги: розпливчатість зору при яркому сонячному світлі і краший зір на заході сонця, але темрявий зір знижений. Описані випадки дизхроматопсії. Найбільш часто страждають центральні відділи зору, виявляються центральні скотоми. Відмічається мікроангіопатія сітківки. Зниження гостроти зору швидко прогресує, однак повна сліпота буває рідко. У часті хворих ураження зорових нервів може сполучатися з різноманітною неврологічною симптоматикою: периферична поліневропатія, тремор, атаксія, спастичні парези, мігреноподібний головний біль. Можуть бути ще кістково-суглобні зміни: кіфоз, кіфосколіоз, арахнодактілія, спонділоепіфізарна дисплазія.

Перебіг захворювання прогресуючий, однак можлива ремісія через 1-2 року після початку захворювання або навіть відновлення гостроти зору. Найбільш сприятливий прогноз відзначається при ранньому (до 20 років) дебюті синдрому Лебера.

Критеріями діагнозу є:

- *материнський тип успадкування;*
- *дебют захворювання переважно в 11-30 років;*
- *гостре чи підгостре зниження гостроти зору на одне чи обидва ока;*
- *мікроангіопатія сітківки (при дослідженні очного дна виявляється розширення і телеангіектазія поверхневих судин сітківки, набряк нейронального шару сітківки і диска зорового нерву);*
- *прогресуючий перебіг з можливою ремісією чи відновленням гостроти зору;*
- *ідентифікація у хворого первинних патогенних мутацій (у позиціях 11778 і 14484 мтДНК).*

Диференціальну діагностику потрібно проводити із захворюваннями, що супроводжуються, зниженням гостроти зору: ретробульбарним невритом, краніофарингіомою, лейкоцистрофіями.

Відсутність болю, особливо при руху очей – високоспецифічна ознака цього синдрому на відміну від ретробульбарного невриту.

Генетичне консультування ускладнене через материнський тип успадкування. Окремі емпіричні дані свідчать про високий ризик для двоюрідних братів (40%) і племінників чоловічої статі (42%).

Лікування симптоматичне, посиндромне.

Синдром MERRF Міоклонус-епілепсія з "рваними" червоними волокнами (myoclonus epilepsy, RRF) вперше описана N.Fukuhara et al (1980) на підставі власних спостережень і узагальнення літературних даних.

Синдром MERRF обумовлений точковою мутацією мітохондріальної ДНК. Найбільш часто у хворих виявляється мутація у вигляді заміни аденіну на гуанін в нуклеотиді 8344, що призводить до дефекту мітохондріального гена РНК, що транспортує лізин.

Захворювання успадковується за мітохондріальним (цитоплазматичним, материнським типом) з високим ризиком, тобто передається потомству по материнській лінії. При аналізі родоводу і обстеженні членів сім'ї пробанда звертає увагу велике число родичів-носіїв точкових мутацій. Клінічні прояви у носіїв мутації характеризуються

винятковим внутрішньородинним поліморфізмом: зустрічаються як повні типові форми хвороби, так і стерті форми або окремі симптоми синдрому MERRF. Клінічний поліморфізм, ймовірно, пов'язаний з різним співвідношенням мутантної і нормальної ДНК мітохондрій в клітинах і тканинним порогом фенотипової експресії мітохондріального дефекту.

Патогенез захворювання вивчений недостатньо. Передбачається, що хвороба обумовлена порушеннями мітохондріальних процесів рибосомального синтезу внаслідок зниження вмісту транспортної РНК лізину і передчасного завершення трансляції на мітохондріальних рибосомах. Ці зміни призводять до глибоких дефектів функції мітохондрій та порушення тканинного дихання, особливо на рівні ключового IV комплексу дихального ланцюга. У тканині мозку при синдромі MERRF виявляється зниження рівня окисного метаболізму, зменшення захоплення нейронами глюкози, порушення регуляторних механізмів, що забезпечують підвищені метаболічні потреби в разі стресу. Зазначені порушення, очевидно, лежать в основі патогенетичних процесів, що ведуть до морфологічних пошкоджень і появи клінічної симптоматики.

Вік початку захворювання варіабельний - від 3 до 65 років. Клінічні прояви MERRF вкрай різноманітні. Ранніми ознаками є симптоми енцефаломіопатії - стомлюваність при фізичних навантаженнях, зниження пам'яті, уваги. Найбільш типовим є симптомокомплекс прогресуючої міоклонус-епілепсії (85% випадків), що включає міоклонус, атаксію та деменцію. При MERRF відзначається епілептичний міоклонус, який характеризується кореляцією зі змінами ЕЕГ, короткими розрядами і синхронної активацією м'язів при ЕМГ-дослідженні.

Атаксія проявляється хиткістю ходи і порушенням виконання координаторні проб. У ряді випадків атаксію виявити важко унаслідок виражених міоклоній. Регрес психічних функцій може передувати маніфестації основних клінічних симптомів MERRF, або виявлятися у процесі прогресування захворювання.

Крім цього, у більшості хворих (70%) спостерігаються генералізовані тоніко-клонічні судоми. Нейросенсорна глухота зустрічається у половини хворих і обумовлена ураженням периферичного відділу слухового аналізатора. Ознаки міопатії (м'язова слабкість, гіпотрофії м'язів, допоміжні прийоми при вставанні) зазвичай виражені помірно. Ймовірно, даний факт обумовлений різним ступенем ураження мітохондрій нервової та м'язової тканин. Сенсорні порушення проявляються розладами вібраційної чутливості і м'язово-суглобового відчуття.

У дітей спостерігається затримка фізичного та розумового розвитку. У деяких хворих спостерігається ліпоматоз. Пігментна дегенерація сітківки, хронічний панкреатит та цукровий діабет зустрічаються рідко.

Перебіг захворювання прогресує. Однак тяжкість і темп прогресування хвороби варіабельні в окремих хворих.

У крові визначається високий рівень молочної кислоти. У цереброспінальній рідині можливе помірне підвищення вмісту білка. При аналізі мітохондріальних ферментів дихального ланцюга у хворих з MERRF виявляється недостатність комплексів I та IV в мітохондріях скелетних м'язів. Є вказівки на можливу недостатність комплексу III.

При електроміографічних дослідженні виявляється первинно-м'язовий характер змін, а також зниження швидкості проведення імпульсу по периферичних нервах.

Електроенцефалограма хворих характеризується дезорганізацією основної активності, спайк-хвильовими розрядами, генералізованими одиничними і множинними, нерегулярними, білатерально синхронними комплексами - "поліспайк-хвиля" частотою 2-5 Гц, а також дифузними повільними хвилями. У 40% випадків реєструються фокальні аномалії, зокрема, в потиличних відведеннях.

При комп'ютерній томографії визначається дифузна атрофія мозку, деструктивні зміни білої речовини, зниження щільності мозкової тканини, іноді - кальцифікація базальних гангліїв.

У біоптату скелетних м'язів виявляються типові "рвані" червоні волокна (RRF). Ферментно-гістохімічний аналіз зазвичай виявляє недостатність цитохром С - оксидази при підвищеній активності сукцинатдегідрогенази. Характерним є дефіцит цитохром С - оксидази в гладкій м'язовій тканині судин.

При електронній мікроскопії скелетного м'яза або шкіри спостерігається збільшення кількості та розмірів мітохондрій, їх деформація, ліпідні включення.

При патологоанатомічному дослідженні найбільш виражені дегенеративні зміни зі значним зниженням числа нейронів і гліозу спостерігаються в зубчастих ядрах і верхніх ніжках мозочка. Уражаються також біла куля, червоні ядра, кора мозочка, нижні оливи і чорна субстанція. У спинному мозку значно страждають задні стовпи, спіноцеребелярні шляхи та шляхи Кларка, помірно - кортикоспінальні тракти. При електронно-мікроскопічному дослідженні в корі мозочка у хворих на MERRF виявляються аномально великі мітохондрії з паракристаллічними включеннями. В периферичних нервах виявляється дегенерація аксонів, а також зниження кількості мієліну, що свідчить про можливу ушкодження шванівських клітин.

Критерії діагнозу:

- *материнський тип успадкування;*
- *дебют захворювання в 3 - 65 років;*
- *міоклонічна епілепсія, атаксія, деменція у сполучені з глухотою, атрофія зорових нервів, порушенням глибокої чутливості;*
- *лактат-ацидоз;*
- *помірне підвищення білка у лікворі;*
- *на ЕЕГ – генералізовані комплекси “спайк - хвиля”;*
- *на електроміограмі (ЕМГ) – первинно-м'язовий тип ураження;*
- *на комп'ютерній томограмі (КТ) – атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв;*
- *у біоптатах м'язів – “рвані” червоні волокна;*
- *прогресуючий перебіг захворювання*
- *виявлення точкових мутацій в гені лізинової тРНК у позиціях 8344 і 8356 мтДНК.*

Диференціальну діагностику проводять з іншими прогресуючими міоклонус-епілепсіями, іншими мітохондріальними хворобами та дисгенезіями мозку.

Лікування симптоматичне (корекція порушень обміну, зменшення лактат-ацидозу). Встановлена ефективність рибофлавіну, нікотинаміду, цитохрому С та коензиму Q₁₀, L-карнітину, вітаміну С, призначається протисудомна терапія.

Синдром MELAS – мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) вперше виділена в самостійну нозологічну форму S.Pavlakis в 1984 році.

В основі патології лежить точкова мутація мітохондріальної ДНК. Найбільш часто (у 80-90% випадків) зустрічається мутація в нуклеотидах 3243, 3271 розташованих в мітохондріальному гені РНК, що транспортує лейцин. При цьому вміст аномальної мітохондріальної ДНК в різних тканинах хворого (рівень гетероплазмії) становить 93 - 96%. Ймовірно, цей рівень відображає поріг фенотипової експресії мітохондріальної мутації.

Захворювання успадковується строго по материнській лінії (мітохондріальне, цитоплазматичне успадкування) з високим ризиком. Однак приблизно в 55 - 75% родоводів хвороба реєструється de novo. При генеалогічному аналізі слід врахувати,

що в одній родині рідко зустрічається 2 сібси з класичним варіантом синдрому. Разом з тим досить часто пробанди мають родичів з одним симптомом захворювання. Даний факт, очевидно, пояснюється тим, що точкові мутації, що детермінують MELAS, можуть передаватися в різних кількісних співвідношеннях із залученням різних органів і тканин. Передбачається, що для прояву захворювання необхідно накопичення певної кількості мутантної мітохондріальної ДНК.

Патогенез патології пов'язаний з точковими мутаціями мітохондріального гена, що кодує транспортну РНК (в більшості випадків), наслідком чого є дефект синтезу мітохондріальних білків і недостатність функції мітохондрій. Однак окремі ланки патогенезу хвороби залишаються нез'ясованими.

Вік початку захворювання варіабельний, найбільш часто - між 6-10 роками. Початкові клінічні симптоми захворювання вельми неспецифічні: судоми, рецидивуючі головні болі, блювання, анорексія, м'язова слабкість. У розгорнутій стадії хвороби кардинальними проявами є: непереносимість фізичних навантажень, які провокують посилення міопатичного синдрому, поява нудоти, головного болю та запаморочення; судоми, інсультподібні стани з розвитком вогнищевої неврологічної симптоматики; порушення психомовного розвитку за типом деменції; низький зріст; приглухуватість. Рідше зустрічаються міоклонії, координаторні розлади, поліневропатія, порушення зору і серцево-судинної діяльності, цукровий діабет, гіпопаратиреоз.

Перебіг хвороби прогресуючий, при маніфестації у більш ранньому віці – більш важкий.

Кардинальними лабораторними ознаками є виявлення в крові лактат-ацидозу, органічної ацидурия з екскрецією молочної та піровиноградної кислот. У лікворі у половини хворих виявляється підвищений рівень білка.

При електрокардіографічному дослідженні у 12% випадків виявляється синдром Вольфа - Паркінсона - Уайта. При комп'ютерній томографії головного мозку найбільш типовими змінами є зони інфарктів, переважно в області великих півкуль, рідше - мозочка, базальних гангліїв. Спостерігаються також кальцифікація базальних гангліїв, атрофія кори великих півкуль.

Характерною морфологічною ознакою MELAS, як і ряду інших мітохондріальних енцефаломіопатій (синдрому Кернса-Сейра, MERRF та ін.), є "рвані" червоні волокна ("ragged" red fibres, RRF) в м'язовій тканині.

При дослідженні матеріалів аутопсії одним з найхарактерніших ознак пошкодження мозку при даному захворюванні є наявність старих і свіжих вогнищ інфарктів. Типовою є також атрофія кори з фокальними ушкодженнями у вигляді некрозу, зниження числа нейронів, наявність гліозу, мікрокіст (status spongiosus), проліферація капілярів. Часто виявляється кальцифікація базальних гангліїв переважно навколо судинних сплетінь. У судинах мозку ендотеліальні клітини зазвичай набряклі, у гладком'язових клітинах церебральних артеріол виявляються підвищені скупчення мітохондрій. Нерідко спостерігається мінералізація стінок дрібних і великих судин в області блідої кулі і зубчастого ядра. Як і в головному мозку, в спинному виявлені значні зміни - зменшення числа нейронів в передніх і задніх рогах, дегенерація кортикоспінальних шляхів, задніх і бокових стовбурів. В периферичних нервах визначаються демієлінізація, фіброз.

У м'язовій тканині, лейкоцитах, фіброблестах хворого визначається зниження активності ферментів дихального ланцюга. Найбільш часто виявляються зміни активності комплексу I.

Критерії діагнозу:

- материнський тип успадкування;
- дебют маніфестації до 40 років;
- непереносимість фізичного навантаження;
- мігреноподібні головні болі з нудотою і блюванням;
- інсультподібні епізоди;

- судоми;
- в крові – лактат-ацидоз;
- в сечі – органічна ацидурия;
- КТ – кальцифікація базальних гангліїв;
- “рвані” червоні волокна в біоптатах м’язів;
- прогресуючий перебіг захворювання
- виявлення точкові мутації мтДНК у нуклеотидах 3243, 3271.

Синдром MELAS необхідно диференціювати з іншими мітохондріальними хворобами, синдромом Лея (підгостра некротизуюча енцефалопатія), органічними ацидеміями, гомоцистинуриєю, синдромом Фабрі.

Терапія повинна бути спрямована на корекцію біохімічного дефекту (коензим Q₁₀ по 80-300 мг/день, рибофлавін (100 мг/сут), нікотинамід (до 1 г/день), діхлорацетат натрію (25-100 мг/кг), вітаміни К1 (по 25 мг/день), К₃ (по 75 мг/день), С (по 2-4 г/сут), янтарна кислота до 6 г/день, вітамін Е (300-500 мг/день), ідебенон (90-180 мг/день), цитомак по 4,0 мл в/м. Проведена терапія сприяє зменшенню симптомів ураження нервової, м’язової та ендокринної системи і покращенню соматичного статусу.

Синдром Кернса-Сейра. Вперше Т.Р.Keagris і G.P.Sayre описали синдром в 1958 році під назвою: пігментний ретиніт, зовнішня офтальмоплегія, повна блокада серця. Нозологічна самостійність синдрому Кернса-Сейра була доведена W.Olson (1972), який обстежив 7 пацієнтів з даною патологією.

Згідно з сучасними даними, синдром Кернса-Сейра пов’язаний з наявністю в тканинах хворого великої перебудови мітохондріальної ДНК. Зазвичай зустрічається велика делеція мітохондріального геному, розміри якої становлять від 2,0 до 7,8 тисяч пар нуклеотидів (довжина нормальної мітохондріальної ДНК - 16,6 тисяч пар нуклеотидів). Локалізація делеції може бути різною. Найчастіше вона зачіпає гени 1 і 4 комплексів дихального ланцюга. У деяких хворих, крім делеції, виявлено й інший тип перебудови мітохондріальної ДНК - дуплікація.

Переважає більшість випадків синдрому Кернса-Сейра - спорадичні. Батьки та інші родичі пробандів, як правило, не мають ознак мітохондріальної патології. Спорадичний характер захворювання пояснюється нездатністю ооцитів, які мають мітохондріальну делецію, до запліднення і розвитку ембріона. Особи чоловічої та жіночої статі хворіють приблизно з однаковою частотою.

Вік початку захворювання варіює від 4 до 18 років. Згідно L. P. Rowland at all. (1991), синдром характеризується наступною тріадою: дебют до 20 років, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментний ретиніт і мінімум одна з таких ознак - атріовентрикулярна блокада серця, мозочковий синдром, підвищення рівня білка в лікворі > 1 г / л.

Крім перерахованих ознак для синдрому Кернса-Сейра характерні: низька переносимість фізичного навантаження, птоз, м’язова слабкість, гіпотрофія, низький зріст і низька маса тіла, туговухість та ендокринні розлади (цукровий діабет, зниження толерантності до глюкози, гіпопаратиреоз). Птоз, як правило, симетричний і білатеральний; рух очних яблук різко обмежений. Часто знижується гострота зору, на очному дні виявляється пігментна грануляція. Можлива діплопія, що не коригується антихолінестеразними препаратами.

Міопатичний синдром визначається через кілька років після виникнення птозу. Обличчя – маскоподібне, гіпомімічне, змінюється тембр голосу, часті поперхування, стомлюваність при тривалій мові.

При фізичних навантаженнях можуть розвиватися міалгії, міотонії, інтенційний тремор. Відзначаються епізоди коми внаслідок метаболічних порушень. Ендокринні розлади варіабельні (можлива низькозрісність, гінекомастія, гіпогонадізм, цукровий діабет, гіперальдостеронізм, гіпопаратиреоз, дефіцит гормону росту). Можуть відмічатись кіфосколіоз, краніосіностоз, метафізарна дисплазія; порушення емалогенезу; поразка нирок по типу ниркового тубулярного ацидозу або синдрому де Тоні-Дебре-Фанконі. Психічний

розвиток дітей може бути нормальним. Однак у старшому віці може відзначатися зниження інтелекту різного ступеня вираженості. Існує два варіанти синдрому – повний та неповний. Повний варіант включає в себе хронічну прогресуючу зовнішню офтальмоплегію, пігментний ретиніт і атріовентрикулярну блокаду. Неповний, в свою чергу, розподіляється на два варіанти. Перший включає до себе хронічну прогресуючу зовнішню офтальмоплегію, міопатію нисходячого типу і один з інших симптомів. Другий тип характеризується тільки ізольованою хронічною прогресуючою зовнішньою офтальмоплегією, зустрічається рідко, має пізній дебют. Перебіг захворювання прогресуючий.

Вирішальний фактор, що визначає тривалість життя хворих, - стан серцево-судинної системи: прогностично несприятливим є розвиток важких форм порушення серцевої провідності, міокардіальної дисфункції і зниження скорочувальної здатності міокарда.

Основні обмінні розлади: ацидоз (у випадку тяжкого стану), високий рівень молочної і піровиноградної кислот у крові натще і на тлі стандартного глюкозотолерантний тесту при збільшеному співвідношенні лактат / піруват (> 15).

При проведенні КТ - та ЯМР-досліджень мозку виявляється атрофія кори, ділянки зниженої щільності в області білої речовини мозку і мозочка, стовбура, таламуса, блідої кулі і чорної субстанції, у важких випадках - лейкоенцефалопатія, нерідко - кальцифікати базальних гангліїв.

Важливе діагностичне значення має виявлення "рваних" червоних волокон (RRF) в м'язовій тканині, зниження активності мітохондріальних ферментів в міоцитах та лімфоцитах периферичної крові.

Критерії діагнозу:

- дебют захворювання у віці 4-18 років;
- мозочковий синдром з інтенційним тремором;
- зниження інтелекту;
- прогресуюча зовнішня офтальмоплегія;
- пігментний ретиніт, іноді діпліопія;
- АВ-блокада серця;
- білок у лікворі більше 1 г/л ;
- ЕЕГ: неспецифічні зміни;
- ЕНМГ: первинно м'язовий тип порушення;
- КТ: атрофія кори, лейкоенцефалопатія, кальцифікати базальних гангліїв;
- в крові: підвищення аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату;
- "рвані" червоні волокна в біоптатах м'язової тканини,
- виявлення крупних делецій мтДНК.

Диференційний діагноз: необхідно проводити з іншими формами прогресуючих міопій, а також із захворюваннями, що сполучаються з птозом (міастенія, діабетична поліневропатія, офтальмоплагічна мігрень).

Лікування.

Гіповуглеводна дієта, убіхінон до 120 мг\день (2мг\кг), терміном на 3-6 місяців; тіамін до 900 мг\день; L-карнітин по 100 мг\кг\день; фолієва кислота по 1 мг\день; вітамін С по 2-4 г\день; рибофлавін по 50-60 мг\день; вітамін Е до 300-500 мг\день. У випадку повної АВ-блокади рекомендується штучний водій ритму. Обережно підходити до призначення наркозу.

Синдром NARP. Синдром нейропатія, атаксія, пігментного ретиніту (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, NAAP) вперше описаний I.J. Holt et all, в 1990 році.

Захворювання успадковується за материнськом типом (мітохондріальне, цитоплазматичне успадкування). Його виникнення обумовлено наявністю точкових мутацій у мітохондріальній ДНК. Сутність мутації полягає в заміні тиміну гуаніном в гені, локалізованому в позиції 8993 ДНК мітохондрій і відповідальному за синтез 6 субодиниць мітохондріальної АТФ-ази. Наявність аномальної мітохондріальної ДНК в тканинах організму обумовлює порушення активності АТФ-ази та призводить до

дефекту окислювального фосфорилування із зниженням накопичення АТФ клітинами. Відсоток мутантної ДНК у тканинах при синдромі NARP становить 70 - 90%. Виявлено залежність між тяжкістю хвороби і кількістю мутантної мітохондріальної ДНК в різних тканинах. Якщо відсоток мутантної ДНК становить більше 90% розвивається найбільш важка клінічна симптоматика, відповідна синдрому Лі, якщо менше 70% - прояви можуть обмежуватися пігментною дегенерацією сітківки.

Терміни клінічної маніфестації хвороби відрізняються варіабельністю. Основний симптомокомплекс характеризується нейрогенної м'язовою слабкістю, атаксією і пігментним ретинітом. Крім зазначених ознак для хворих характерні затримка психомоторного розвитку (нерідко за типом деменції), у деяких пацієнтів відзначаються судоми, порушення м'язового тону з формуванням спастичності.

У крові може бути підвищений рівень молочної кислоти. При морфологічному дослідженні в м'язовій тканині виявляються неспецифічні зміни. Феномен "рваних" червоних м'язових волокон (RRF) визначаються рідко. При ЕНМГ реєструють ознаки периферичної сенсорної та сенсомоторної поліневропатії. При електроретінографії часто виявляють дисфункцію паличок сітківки. У ряді випадків, при МРТ головного мозку виявляють атрофію мозочка і кори головного мозку, в найбільш важких випадках - некрози в області базальних гангліїв.

Критерії діагнозу:

- *варіабельний початок маніфестації;*
- *нейрогенна м'язова слабкість;*
- *невропатія;*
- *атаксія;*
- *пігментний ретиніт;*
- *судоми;*
- *затримка психо-моторного розвитку (деменція);*
- *спастичність;*
- *"рвані" червоні волокна у біоптатах м'язів виявляються рідко;*
- *ДНК-діагностика найбільш частих мутацій мтДНК, характерних для даного синдрому.*

Лікування: До теперішнього часу специфічного лікування синдрому NARP не розроблено. Проводиться симптоматична, посиндромна терапія. Всім хворим показана нейротрофічна, метаболічна терапія, як і при всіх мітохондріальних захворюваннях. Левокарнітіна - 20% розчин 50-75 мг / кг на добу; коензим Q-10 - 90-300 мг / добу; янтарна кислота - 10 мг / кг; аскорбінова кислота - до 2 г / сут; вітамін E-10% розчин 300-500 мг / добу.

Прогноз: У багатьох пацієнтів з синдромом NARP тривалий час стан зберігається стабільним, але можуть виникати його погіршення на тлі інфекційних захворювань.

Синдром Пірсона (рефракторна сидеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози) Синдром Пірсона вперше описаний в 1979 році Н.А. Pearson et al. Він обумовлений делецією мтДНК.

Першою визначальною ознакою синдрому Пірсона є недостатність кісткового мозку. Спостерігається сидеробластна анемія, як правило, макроцитарна. Вона часто поєднується з нейтропенією та тромбоцитопенією. При дослідженні кісткового мозку виявляється його гіпоплазія з характерною вакуолізацією гемопоетичних клітин.

Другою визначальною ознакою є дисфункція підшлункової залози з порушенням зовнішньої секреції у зв'язку з атрофією і фіброзом ацинарних клітин. В результаті розвивається синдром мальабсорбції з хронічною діареєю, що обумовлює низькі темпи росту і розвитку дитини.

Іншою кардинальною особливістю синдрому Пірсона є постійна або періодична лактат-ацидемія, викликана дефектами окисного фосфорилування. Поряд із збільшенням співвідношення лактат / піруват спостерігається підвищена екскреції з сечею органічних кислот.

Спостерігаються різні порушення з боку інших органів і систем. Ураження печінки призводить до збільшення рівня трансаміназ, білірубину і ліпідів, а також стеатозу. У деяких хворих розвивається печінкова недостатність. Ураження нирок проявляється у вигляді тубулопатії подібної синдрому детонації деТоні-Дебре-Фанконі. Можуть виникати ендокринні порушення, у вигляді дефіциту гормону росту, гіпотиреозу, гіпопаратиреозу. Ендокринна функція підшлункової залози у більшості пацієнтів залишається нормальною. Однак іноді може розвиватися цукровий діабет. У ряді випадків виявляється надниркова недостатність. Атрофії селезінки не спостерігалось.

Затримка росту і розвитку є поширеним явищем. До цього призводять дефекти клітинної енергетики, порушення процесів всмоктування внаслідок екзокринної панкреатичної недостатності, печінкової і ниркової недостатності, порушень мієлінізації.

Синдром Пірсона є прогресуючим захворюванням, і його симптоматика змінюється з віком. Прояви синдрому Пірсона можуть виявлятися вже при народженні, а у 40% пацієнтів - впродовж першого року. Вони характеризуються стійкою гіпопластичною анемією, іншими цитопеніями, низькою вагою при народженні, мікроцефалією, а також залученням в патологічний процес безлічі органів і систем (ШКТ, нервово-м'язової, печінки, нирок та ін).

У хворих з синдромом Пірсона в дитячому і ранньому дитячому віці, часто зустрічаються затримка розвитку, хронічна діарея і прогресуюча гепатомегалія. Ці симптоми можуть поєднуватися з епізодичними метаболічними кризами, що характеризуються сонливістю, блюванням, порушенням електролітичного балансу, лактат-ацидозом (підвищення співвідношення лактат\піруват) і печінковою недостатністю. З плином часу лактат- ацидоз може стати стійкими.

У пацієнтів, що вижили на першому році життя і ранньому віці, спостерігалось поступове покращання гематологічних показників. У таких випадках реєструвалося фенотипова трансформація синдрому Пірсона в синдром Кернса-Сейра.

Синдром Пірсона нерідко призводить до смерті на першому році життя або у ранньому дитячому віці. Зазвичай причинами смерті є бактеріальний сепсис у зв'язку з нейтропенією, глибокі метаболічні розлади та печінкова недостатність.

Критерії діагнозу:

- *дебют захворювання у неонатальний період або в перші місяці життя;*
- *гіпопластична анемія, панцитопенія;*
- *порушення екзокринної функції підшлункової залози;*
- *лактат- ацидоз*
- *затримка росту та розвитку*
- *в окремих випадках – енцефалопатія, атаксія, деменція, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія при трансформації синдрому Пірсона в синдром Кернса-Сейра.*

Лікування: корекція тяжких порушень функції кістякового мозку, симптоматична та посиндромна терапія як й при інших мітохондріальних захворюваннях.

Мутації в ядерній ДНК

Глутарова ацидемія. Тип успадкування Х-зчеплений рецесивний та аутосомно-рецесивний. Захворювання обумовлене множинним дефіцитом флавопротеїнових ацил-СоА-дегідрогеназ. Виділяють 3 форми захворювання:

Перша форма - в результаті дефекту в метаболізмі лізину та триптофану, зниження карнітину. Для цієї форми характерними симптомами є:

- респіраторний дистрес-синдром;
- макроцефалія;
- фронтально-скронева атрофія;
- гострі енцефалопатичні кризи (в 6-18 місяців);
- деструкція смугастого тіла (стріатума);
- м'язова гіпотонія;
- блювання;
- гепатоспленомегалія;
- незвичайний запах сечі;
- анемія;
- у сечі підвищення рівня глутарової кислоти, глутарілкарнітину, зниження карнітину.

Терапія: карнітин, обмеження лізину та триптофану, рибофлавін. Прогноз сприятливий при ранньому встановленні діагнозу.

Друга форма глутарової ацидемії складається із летальної, неонатальної форми з уродженими аномаліями, неонатальної форми без вроджених аномалій, інфантильної, дитячої та пізньої форм .

Для неї характерним є:

- хворіють переважно хлопці;
- респіраторний дистрес-синдром;
- м'язова гіпотонія, летаргія, кома;
- блювання;
- гепатоспленомегалія;
- незвичайний запах сечі;
- анемія;
- черепно-лицьові дисморфії;
- у сечі – органічні кислоти;
- КТ-дегенерація мозку;
- наявні аномалії ШКТ, полікістоз нирок, вроджені вади серця;
- рання маніфестація, тяжкий перебіг, рання смерть;

Лікування: вуглеводні повинні становити 75% усього раціону, зниження білка до 1,5 г/кг/добу, жирів до 3 г/кг/добу. Використовуються бікарбонати, рибофлавін, L-карнітин. У період метаболічних кризів – введення глюкози з інсуліном та метиленового синього в дозі 2 мг/кг.

Для третьої форми глутарової ацидемії характерними симптомами є:

- блювання, нудота;
- жовтяниця, гепатоспленомегалія;
- м'язова слабкість, гіпотонія;
- у сечі – органічні кислоти.

При проведенні КТ відмічена атрофія білої субстанції мозку.

У лікуванні глутарової ацидемії основними є гіповуглеводна дієта, рибофлавін, L-карнітин.

Фумарова ацидемія описана Zinn та співавторами в 1968 році. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Маніфестація захворювання частіше в 5-7 місяців. Характерними ознаками є блювання, поганий приріст маси тіла, підвищена збудливість, тоніко-клонічні судоми, дистонія, мікроцефалія, аутизм, у сечі – висока концентрація фумарової кислоти, в крові – підвищення лактату, пірувату. При КТ – атрофія кори мозку, розширення шлуночкової системи, агенезія мозолястого тіла, можливі кісти мозку, в біоптатах м'язів – “рвані” червоні волокна.

Лікування: дієта, збагачена вуглеводами; Коензим Q-10 - 60-90 мг / добу;Цитохром С -4,0 в / м або в / в № 10. Рекомендовано часте годування хворих. Прогноз – несприятливий (смерть від інтеркурентних інфекцій).

Дефіцит комплексу 1(NADH:CoQ-редуктаза) – описаний у 1974 році Senior B., R.L.Junqas. Успадкування – аутосомно-домінантне, можливо рецесивне X-зчеплене.

Виділяють 3 варіанти дефіциту:

1. Неонатальний, для якого характерні м'язова гіпотонія, затримка психомоторного розвитку, серцево-судинна недостатність. Смерть настає в перші місяці життя.

2. Ранній дитячий, який характеризується регресом нервово-психічного розвитку, прогресуючою енцефалопатією (зниження пам'яті, емоційна лабільність), судомами, які резистентні до терапії, атаксією, глухотою, пігментним ретинітом, можливе сполучення зі спастичним парезом та розумовою відсталістю.

3. Варіант асоційований із синдромом MELAS.

Перебіг синдрому прогресуючий, прогноз несприятливий при неонатальному дебюті.

Дефіцит комплексу 2 (сукцинат:CoQ-редуктаза) – описаний у 1984 році J.E.Riqqs. Успадкування – аутосомно-домінантне.

Для синдрому характерними ознаками є енцефаломієлопатія, міоглобінурія, низький зріст, деменція, міоклонуси, дефіцит аконідази, сукцинілдегідрогенази. Перебіг захворювання прогресуючий.

Дефіцит комплексу 3 (CoQ-цитохром С оксидоредуктаза) – описаний у 1984 році А.І.Спіро. Успадкування можливе як менделівське, так і материнське. Виділяють 3 варіанти дебюту захворювання:

-**неонатальний** (генералізована м'язова гіпотонія, лактат-ацидоз),

-**ранній дитячий** (міопатія, атаксія, сенсорна поліневропатія, глухота, зниження гостроти зору, пігментний ретиніт, низькорослість, цукровий діабет, проксимальні тубулопатії),

-**дорослий тип** (міопатія, м'язова атрофія, енцефалопатія, кардіоміопатія). Перебіг синдрому - прогресуючий. Регресія ознак розвивалася через 3 роки від початку захворювання.

Дефіцит комплексу 4-го дихального ланцюга (цитохром С-оксидаза). Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Виділяють міопатичну та мультисистемну форми синдрому.

Міопатична форма ділиться на фатальну та доброякісну. Основними симптомами є міопатія. Початок захворювання - на першому році життя. **Мультисистемні варіанти** мають перебіг як енцефалопатії або асоціюються з іншими синдромами. Фатальний варіант проявляється в неонатальному періоді дихальними розладами, дифузною м'язовою гіпотонією, зниженням сухожильних рефлексів, уродженим лактат-ацидозом. У деяких хворих – наявна ниркова недостатність (синдром Фанконі) чи кардіоміопатія. Хворі помирають у віці до року. Доброякісна інфантильна мітохондріальна недостатність включає в себе трихолопідистрофію та мітохондріальні енцефалопатії (хвороба Лея, хвороба Альперса).

Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія Лея описана в 1951 році D.Leigh. Це хвороба першого-другого року життя (рідко до 7 років). Успадкування – аутосомно-рецесивне, Х-зчеплене рецесивне, мітохондріальне. Критеріями діагнозу є:

- дебют із другого тижня життя і до 7 років;
- атаксії, затримки психомоторного розвитку або регресія розвитку;
- спастичність або м'язова гіпотонія;
- атрофія зорових нервів, пігментний ретиніт, офтальмоплегія, ністагм;
- Рейє-подібний синдром:
- лактат-ацидоз;
- гостре виснаження після звичайних інфекцій;
- при обстеженні комп'ютерною томографією (КТ) – симетричне ураження базальних гангліїв, дегенерація середнього мозку, базальних гангліїв.

Лікування: вітамінотерапія, L-карнітин, коензим Q₁₀.

Для прогресуючої **склерозуючої поліодистрофії Альперса** (описана в 1931 році В.І.Алперс, аутосомно-рецесивний тип успадкування) характерними симптомами є:

- генералізовані або тоніко-клонічні судоми, затримка психомоторного розвитку (ЗПМР);
- порушення неврологічного статусу, летаргія;

- гепатомегалія;
- зниження зору та слуху.

Для гострої **неонатальної форми синдрому Альперса** характерні:

- мікроцефалія, ЗПМР;
- деформація грудної клітки, зниження рухливості суглобів;
- неонатальні судоми, порушення ковтання.

При КТ атрофія кори мозку, дегенерація сірої субстанції мозку. У крові: підвищені лактат, піруват, гіпербілірубінемія, гіпераманіємія, зниження альбуміну, протромбіну. Лікування не розроблене. Можливе використання карнітину, тіаміну, убіхінону.

Дефіцит комплексу 5 (захворювання описане в 1976 році D.L.Scotland), причиною є точкова мутація мтДНК. **Критеріями діагнозу є:** ЗПМР, пігментний ретиніт, судоми, атаксія, деменція, міопатія. Перебіг прогресуючий, прогноз несприятливий.

Дефіцит коензиму Q (синдром описаний у 1989 році, S.Ogasahara співавторами). Тип успадкування не уточнений. Для синдрому є характерними метаболічні кризи, міопатія, зниження зору, глухота, інсультподібні епізоди, атаксія, синдром Фанконі, ендокринні порушення, лактат-ацидоз, зниження активності ферментів дихального ланцюга. Лікування: вітаміни С, К, рибофлавін, коензим С, сукцинат натрію.

Захворювання, які пов'язані з порушенням метаболізму молочної та піривиноградної кислот:

Дефіцит піруваткарбоксилази (синдром описаний у 1968 році (F.A.Hommes). Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Захворювання проявляється в неонатальному періоді. Для синдрому характерні судоми, рефракторні до стандартної терапії, симптомокомплекс "млявої дитини". У крові підвищення рівня кетонових тіл, гіперамоніємія, гіперлізинемія. Відмічено зниження активності піруваткарбоксилази в скелетних м'язах.

Дефіцит піруватдегідрогенази (синдром описаний у 1987 році V.H.Robinson et all, дефект на 3-й хромосомі, X-хромосомі, успадкування аутосомно-рецесивне і X-зчеплене) проявляється 3 формами: неонатальною, інфантильною та доброякісною. Для неонатальної, злоякісної форми синдрому, при якій смерть настає до 8 місяців від дихальної недостатності, характерними є: низька маса тіла, короткі пальці, м'язова гіпотонія, стридор, судоми, які резистентні до терапії. В крові - ацидоз, підвищені лактат, піруват. На КТ – дисгенезія мозку.

Виділяється інфантильна форма, при якій діти живуть до 3 років. Характерними симптомами синдрому є:

- блювання, гіпотрофія, міопатія, парези, судоми, які резистентні до лікування;
- ЗПМР, зниження гостроти зору, парези, ністагм, дихальні розлади, в крові - підвищені лактат, піруват. На КТ – атрофія мозку.

Для доброякісної форми синдрому характерні атаксія, м'язова дистонія, міопатія, м'язова атрофія, ЗПМР, мікроцефалія, обмеження руху очних яблук. У крові - лактат-ацидоз.

Лікування: кетогенная дієта, що забезпечує до 75% енергетичний потреби за рахунок надходження жирів, до 15% - білків і лише до 10% - вуглеводів; тіамін - 25-100 мг / кг на добу (50-200 мг / добу); тіоктова кислота - 5-50 мг / добу (до 100-500 мг / добу); дімефосфон - 30 мг / кг на добу; янтарна кислота - до 6 г / добу.

Дефект дигідроліпоїлтрансациетилази (описаний у 1990 році Б. Робінсоном і співавторами), успадкування – аутосомно-рецесивне) характеризується мікроцефалією, епікантом, атрофією зорових нервів, міопатією, яка змінюється тетрапарезом. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, амоній, відмічено зниження активності дигідроліпоїлтрансациетилази. У сечі відмічена органічна ацидурия.

Дефіцит дигідроліпоїлдегідрогенази (описаний у 1981 році, успадкування аутосомно-рецесивне), характеризується респіраторним стридором, зниженням гостроти зору, атрофією зорових нервів, м'язовою гіпотонією, ЗПМР. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, альфа-кетоглутарат. Наявний дефіцит в усіх органах дигідроліпоїлдегідрогенази. При лікуванні використовуються тіамін, карнітин, дихлорацетат, дієта з високим вмістом жиру та обмеженням вуглеводнів.

Дефіцит сукцинатдегідрогенази (описаний у 1981 році R.S.Sengers et all.) характеризується прогресуючим перебігом і проявляється енцефалопатією, гіпертрофічною кардіоміопатією.

Дефіцит альфа-кетоглутаратдегідрогенази (описаний у 1981 році Б. Робінсоном і співавторами, успадкування – аутосомно-рецесивне). Характеризується лактат-ацидозом, порушенням ковтання, розладом дихальних функцій, спастичним тетрапарезом, розумовою відсталістю, судомами. У крові - підвищені: лактат, піруват, альфа-кетоглутарат, метаблічний ацидоз. При КТ – кісти базальних гангліїв, таламусу. Прогноз несприятливий. смерть на 1-му році життя.

Порушення окислення жирних кислот (ЖК)

Генетичні дефекти окислення жирних кислот проявляється у ранньому дитинстві, часто гіпокетонемічній комі, довгому голодуванню, операції, інфекції. При гіперамоніемії можуть проявлятися симптоми печінкової недостатності. Дефекти окислення викликають міопатію, біль, гострий міоліз при фізичному навантаженні, кардіоміопатії. Усі дефекти окислення жирних кислот успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. При лабораторному обстеженні виявляється гіпоглікемія, підвищення печінкових ферментів, лактату, креатинкінази, міоглобіну. У плазмі крові відмічається зниження загального вмісту карнітину. Для встановлення діагнозу використовується тест Гатрію (визначенню специфічних метаболітів). У сечі з'являються дікарбокисильні кислоти. Проводяться ензимологічні дослідження (фібробласти, лімфоцити).

При лікуванні використовується введення глюкози, інсуліну. Не можна вводити ліпіди. Виключити голодування більше ніж 8-12 годин. При гострих станах – заміне переливання крові, гемодіаліз.

Первинна недостатність карнітину (описана в 1990 році I. Tein et all., успадкування аутосомно-рецесивне) виникає внаслідок недостатньої ниркової реабсорбції карнітину. Для захворювання характерні: кардіоміопатія, м'язова гіпотонія, в'ялість, летаргія, епізоди гіпоглікемії, печінкова недостатність. У плазмі крові зниження карнітину (5-15% від норми), в сечі – підвищений вільний карнітин, органічні кислоти.

Лікування: L-карнітином під контролем його рівня в сироватці крові, дієта з обмеженням жиру.

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансферази 1 (синдром описаний у 1970 році W.G.Engel et all.), тип успадкування аутосомно-рецесивний) проявляється в ранньому віці розвитком некетонемічної гіпоглікемічної коми, гепатомегалією, ацидозом. У плазмі вдвічі знижений загальний вміст карнітину, ацилкарнітинів менше 20%. У сечі наявні органічні кислоти, відсутність дікарбокисилів. У фібробластах та клітинах печінки зниження ферменту карнітинпальмітоїл-трансферази 1.

Недостатність карнітин-транслокази (описана в 1992 році Стенлі, успадковується за аутосомно-рецесивним типом) має прогресуючий, несприятливий прогноз. Проявляється судомами, апное, брадикардією, гепатомегалією, міопатією, комою, кардіоміопатією. У крові втричі зниження карнітину, ацилкарнітинів 80%. Відмічається зниження активності ферменту карнітин-транслокази. Смерть настає в перші місяці життя.

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансферази 2 (описана в 1979 році H.L.Scholte et all., успадкування – аутосомно-рецесивне), хворіють переважно хлопці. Для захворювання характерні симптоми: кардіоміопатії, ураження печінки, при помірній формі (вік більше 15 років) – м'язова гіпотонія, міоглобінурія, гострий некроз м'язів (наприклад після лихоманки). У плазмі – зниження карнітину, ацилкарнітинів (40-80%). У сечі – органічні кислоти, відсутність дикарбоксилів. Відмічено зниження активності в скелетних м'язах карнітинпальмітоїлтрансферази 2.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (VLCAD). Описаний у 1985 році Hale et all.. Тип успадкування – автономно-рецесивний. Мутантний ген локалізований на довгому плечі 2 хромосоми. Прояви синдрому: блювання, нудота, м'язова гіпотонія, судоми, кома, респіраторний дистрес-синдром, кардіоміопатія, міальгії, гепатомегалія, мікроцефалія, ЗПМР. Відмічається органічна ацидурия. У плазмі – жирні кислоти. Наявна міоглобінурія.

Дефіцит 3-гідроксиацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (описаний у 1989 році Wanders R. et all., тип успадкування-аутосомно-рецесивний). Виділяють тяжку та легку форми. Маніфестація тяжкої форми синдрому на 3-7-му місяці життя. Характерні гострий початок, блювання, діарея, Рейє-подібний синдром, респіраторний дистрес-синдром, м'язова слабкість, гіпотонія, порушення свідомості, судоми, ЗПМР, поліневропатія, пігментний ретиніт, гіпертрофічна кардіоміопатія. Смерть настає від серцевої або ниркової недостатності. Для легкої форми характерні нудота, напади гіпоглікемії, лактат-ацидоз, ацидурия, у плазмі – підвищені жирні кислоти.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот із середнім вуглеводним ланцюгом (MCAD) зустрічається із частотою 1:6000 (описаний у 1976 році N. Gregersen et all.). Тип успадкування синдрому аутосомно-рецесивний. Частіше захворювання проявляється гостро у віці від 3 місяців до 3 років. Характерними симптомами є: блювання, діарея, судоми, Рейє-подібний синдром, прогресуючий метаболічний криз (після 8-16-ї години голодування, при захворюваннях, операції) – появляється сонливість, летаргія, нудота. Відсутність первинного ураження м'язів. Характерні гіпоглікемія, ацидурия.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот із коротким вуглеводним ланцюгом (синдром описаний у 1984 році D.Turnbull і спів et all., авторами, аутосомно-рецесивний тип успадкування) проявляється генералізованою та м'язовою формами. Для генералізованої форми синдрому характерні: рання маніфестація, м'язова дистонія, судоми, блювання, ЗПМР, міотонія, висипи. Для м'язової форми характерні: міопатія, зниження імунітету, метаболічний ацидоз, відсутність гіпоглікемії. У сечі хворих підвищена етилмалонова кислота, бутирилгліцин, ацилкарнітини, жирні кислоти.

Лікування дефіциту ацетил-КоА-дегідрогенази жирних кислот з довгим, коротким та середнім вуглеводним ланцюгом: дієта зі зниженим вмістом жирів (до 15-20% добового раціону), збагачена вуглеводами (до 60-70% добового раціону); рибофлавін - 3-20 мг / кг на добу в 4 прийоми (до 25-50 мг / добу); левокарнітіна 20% розчин до 100 мг / кг на добу.

Загальні принципи комплексного лікування хворих мітохондріальними хворобами:

- обмеження легкозасвоюваних вуглеводів в дієті хворих (до 10 г / кг маси тіла);
- використання коректорів активного переносу електронів за дихальним ланцюгом;
- введення кофакторів ензимних реакцій, що протікають в клітинах;
- попередження прогресування ушкоджень мітохондрій;
- ліквідація лактат-ацидозу;
- усунення дефіциту карнітину;
- призначення антиоксидантів;
- використання симптоматичних засобів;
- попередження вторинних мітохондріальних дисфункцій.

Групи лікарських препаратів, спрямовані на корекцію мітохондріальних порушень:

1-група - засоби, спрямовані на активацію переносу електронів за дихальним ланцюгом:

- коензим Q.-10 - 30-60 мг / добу протягом 2 міс. (4-5 мг / кг в добу в 2 прийоми);
- кудесан - 30-150 мг / добу (курс - 2 міс.) 2-3 курси на рік. Підтримуюча доза - 15-30 мг / добу (у флаконі 20 мл; 1 мл містить 30 мг коензиму Q-10 і 4.5 мг вітаміну E);
- Янтарна кислота - 8-10 мг / кг на добу протягом 2 міс. (3 дні прийом, 2 дні перерва), до 6 г/добу при дефіциті дихального комплексу 1 і дефіциті піруватдегідрогеназного комплексу.

2-група - засоби кофакторної терапії (середня тривалість курсу - 1 міс):

- нікотинамід - 20-30 мг / добу;
- рибофлавін - 20-30 мг / добу (3-20 мг / кг в добу в 4 прийоми);
- тіамін - 20-30 мг / добу (25-100 мг / кг на добу);
- тіоктова кислота - 100-200 мг / добу (5-50 мг / добу);
- біотин - 5 мг / добу (у важких випадках до 20 мг / добу).

3-група - коректори порушеного обміну жирних кислот:

- 20% розчин левокарнітіна - 30-50 мг / кг на добу протягом 3-4 міс. (приймати до їжі, розбавивши рідиною);
- левокарнітін - 25-100 мг / кг в добу в 4 прийоми.

4-група - засоби, спрямовані на попередження вільно-радикального пошкодження мітохондріальних мембран (прийом протягом 3-4 тижнів):

- аскорбінова кислота - 200-500 мг / добу;
- вітамін E - 50-300 мг / добу.

Корекція лактат-ацидоза:

- дімефосфон - 30 мг / кг (1 міс.);
- діхлорацетат - 15 мг / кг в добу в 3 прийоми (підвищується ризик розвитку нейропатії при тривалому прийомі внаслідок дефіциту тіаміну);
- 2-хлорпропіонат.

При лікуванні мітохондріальних хвороб необхідно:

- уникати тривалих перерв у прийомі їжі, навантаження вуглеводами;
- уникати надмірних фізичних навантажень;
- проводити лікування інфекцій;
- пам'ятати про негативний вплив на функціонування мітохондрій ряду медикаментів (барбітуратів, препаратів вальпроевої кислоти, хлорамфеніколу, тетрацикліну та ін);
- за наявності судомного синдрому - протисудомні засоби.

Фактори, що знижують ефективність лікування мітохондріальних хвороб:

- труднощі ранньої діагностики;
- мала вивченість окремих ланок патогенезу хвороб;
- рідкісність деяких форм патології;

- тяжкість стану хворих у зв'язку з мультисистемністю уражень;
- відсутність єдиного погляду на критерії ефективності терапії.

Лікування мітохондріальних хвороб, в основі яких лежать мутації ядерної ДНК:

Дефіцит піруватдегідрогеназного комплексу:

- кетогенная дієта, що забезпечує до 75% енергетичний потреби за рахунок надходження жирів, до 15% - білків і лише до 10% - вуглеводів
- тіамін - 25-100 мг / кг на добу (50-200 мг / добу)
- тіоктова кислота - 5-50 мг / добу (до 100-500 мг / добу)
- дімефосфон - 30 мг / кг на добу
- янтарна кислота - до 6 г / добу

Кетогенну дієту призначають при дефекті піруватдегідрогенази і дефекті комплексу 1

Питання для самоконтролю

1. Етіологія і патогенез мітохондріальних хвороб.
2. Які загальноклінічні прояви мітохондріальних хвороб?
3. Які методи діагностики використовують при МТЗХ?
4. Який тип успадкування МТЗХ?
5. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні ЦНС?
6. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні очей?
7. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні серця?
8. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні печінки?
9. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні нирок?
10. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні ШКТ, ендокринної системи?
11. Які найбільш часті клінічні прояви МТЗХ при ураженні кісткового мозку?
12. Перелічіть критерії діагнозу синдромів Лебера, MERRF, MELAS, Кернса-Сейра.
13. Перелічіть МТЗХ, які пов'язані з мутаціями у ядерній ДНК.
14. Перелічіть основні принципи лікування мітохондріальних захворювань.

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. **Нуклеотидна структура ДНК мітохондрій людини була розшифрована у:**
 - A. 1971 році.
 - B. 1981 році.
 - C. 1984 році.
 - D. 1987 році.
 - E. 1991 році.
2. **Що таке мітохондріальні хвороби?**
 - A. Хвороби, причиною яких є мутації мітохондріальних генів;
 - B. Хвороби, при яких підвищена активність мітохондрій у результаті впливу факторів довкілля.
 - C. Хвороби, причиною яких є структурні перебудови хромосом.
 - D. Хвороби, які виникають у результаті токсичної дії медикаментів.
 - E. Усе перераховане вірно.
3. **Гетероплазмія це:**
 - A. Наявність лише нормальної мтДНК.
 - B. Наявність лише мутантної мтДНК.
 - C. Наявність як нормальної, так й мутантної мтДНК.

- D. Усе перераховане не вірне.
- 4. Найбільша кількість мітохондрій міститься в таких органах:**
- A. Мозок, серце, скелетні м'язи, очі.
 - B. Нирки, мозок, печінка, легені.
 - C. Серце, нирки, очі, щитоподібна залоза.
 - D. Печінка, серце, очі, нирки, шлунок.
 - E. Нирки, очі, легені, серце, шкіра.
- 5. Яка роль мітохондрій у клітинному метаболізмі?**
- A. Відповідають за синтез ліпідів.
 - B. Відповідають за синтез вуглеводів.
 - C. Відповідають за синтез білків.
 - D. Відповідають за синтез АТФ.
 - E. Відповідають за звільнення клітин від продуктів катаболізму.
- 6. Що собою представляє геном мт-ДНК**
- A. Дволанцюгова кільцева молекула
 - B. Ниткоподібна молекула
 - C. Дволанцюгова ниткоподібна молекула
 - D. Одноланцюгова кільцева молекула
 - E. Усе перераховано вірно
- 7. Для МтДНК характерна така властивість:**
- A. Швидкий темп мутування.
 - B. Повільний темп мутування.
 - C. Наявність інтронів.
 - D. Незначна кількість копій у кожній клітині.
 - E. Батьківський характер успадкування
- 8. Який тип успадкування характерний для мітохондріальної ДНК?**
- A. Батьківський тип успадкування.
 - B. Материнський тип успадкування.
 - C. Успадкування від обох батьків.
 - D. Успадкування тільки від матері до доньок.
 - E. Успадкування тільки від батька до синів.
- 9. Які методи застосовуються для діагностики мітохондріальних хвороб?**
- A. Синдромологічний аналіз.
 - B. Клініко-геніалогічний аналіз.
 - C. Біохімічні дослідження.
 - D. Біопсія м'язів та їх мікроскопічне дослідження.
 - E. Усі перераховані.
- 10. Найбільш інформативним джерелом для виявлення мутацій при МТЗ є:**
- A. Шкіра.
 - B. Слизові оболонки.
 - C. М'язи.
 - D. Кров.
 - E. Спинний мозок.

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

- 1. Який синдром має назву синдрому "рваних червоних волокон":**
- A. Лебера.
 - B. Кернса-Сейра.
 - C. Пірсона.
 - D. MERRF.
 - E. MELAS.
- 2. Симптом "рваних червоних волокон" зустрічається при:**
- A. Синдромі MERRF.

- В. Синдромі Кернса-Сейра.
С. Синдромі MELAS.
D. Усіх перерахованих.
- 3. Міоклонус-епілепсія відома під назвою такого синдрому:**
A. Кернса-Сейра.
B. Пірсона.
C. MERRF.
D. MELAS.
E. Лебера.
- 4. Перебіг хвороби при синдромі MERRF:**
A. Гострий.
B. Рецидивуючий.
C. Хронічний.
D. Прогресуючий.
E. Затяжний.
- 5. Синдром MELAS означає:**
A. Мітохондріальна енцефалопатія, алкалоз.
B. Лактат-ацидоз, інсульти, анорексія.
C. Мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультоподібні епізоди.
D. Міалгії, атаксія.
E. Порушення свідомості, міалгії, алкалоз, вогнищева неврологічна симптоматика.
- 6. При синдромі MELAS головний біль:**
A. Постійний.
B. Виражений.
C. Помірний.
D. Мігреноподібний.
E. Приступоподібний.
- 7. Синдром Кернса-Сейра відноситься до такої групи мітохондропатій:**
A. Місенс-мутантна мітохондропатія.
B. Мутації в генах тРНК.
C. Делеції або дуплікації ділянок мітохондріальної ДНК.
D. Мутації, що знижують кількість копій мітохондріальної ДНК.
E. Мутації в ядерній ДНК.
- 8. Рівень білка у спинномозковій рідині при синдромі Кернса-Сейра:**
A. В межах норми.
B. Знижений.
C. Підвищений.
D. Залежить від тяжкості процесу.
E. Залежить від тривалості захворювання.
- 9. Рефрактерна сідеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози відома під назвою такого синдрому:**
A. Кернса-Сейра.
B. Пірсона.
C. MERRF.
D. MELAS.
E. Лебера.
- 10. Мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультоподібні епізоди є проявом такого синдрому:**
A. Кернса-Сейра.
B. Пірсона.
C. MERRF.
D. MELAS.

Е. Лебера.

11. При синдромі Пірсона відмічається такий вид анемії:

- А. Залізодефіцитна.
- В. Фолієводефіцитна.
- С. Гіпопластична.
- Д. Білководефіцитна.
- Е. Вітамін В12-дефіцитна.

12. Фенотипова трансформація синдрому Пірсона можлива у синдром:

- А. Кернса-Сейра.
- В. NARP.
- С. MERRF.
- Д. MELAS.
- Е. Лебера.

13. Які засоби застосовують для лікування мітохондріальних хвороб.

- А. Білкові гідролізати.
- В. Гідралізати ліпідів.
- С. Переносники електронів по дихальному ланцюгу та ко-фактори енергообміну.
- Д. Гіперосмолярні сольові розчини.
- Е. Гемотрансфузії.

Ситуаційні задачі.

Задача 1. Дитині 5 років. Скаржиться на зниження зору, зміну тембру голосу, часті поперхування, втомлюваність під час тривалої розмови. З анамнезу відомо, що дані симптоми поступово почали виникати з 4 річного віку.

Завдання: який синдром можна запідозрити у пацієнта?

Задача 2 На прийом звернулася мати з дівчинкою М., 12 років, зі скаргами на різке зниження у дитини гостроти зору лівого ока. На прийом направив офтальмолог, у якого дитина протягом 2 місяців лікувалася. При ознайомленні з направленням окуліста встановлено, що у дитини в лівому оці відмічені мікроангіопатія сітківки, набряк диска зорового нерва. З анамнезу відомо, що подібна клініка була у матері, але гострота зору через 2 роки значно покращала, а у старшої дочки зниження гостроти зору призупинити не вдалося. При об'єктивному обстеженні дитини патологія внутрішніх органів не виявлена. Яке захворювання необхідно запідозрити? Які ваші дії?

Задача 3. На прийом звернулася мати з дитиною 7 років за направленням невролога. Скарги на судоми, які резистентні до терапії, м'язову слабкість, мігреньоподібний головний біль, блювання та анорексію. Хворіє дитина протягом 2 років. Відмічено, що дитина відстає у рості, спостерігається в ендокринолога з приводу цукрового діабету та гіпопаратиреозу. При лабораторному обстеженні відмічено: в крові – лактат-ацидоз, в аналізі сечі – органічна ацидурия. Яке захворювання можете запідозрити? Які ваші подальші дії?

VII .ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

А) НАВЧАЛЬНА (основна і додаткова):

ОСНОВНА:

1. Медична генетика: Підручник/Под ред. чл.-кор. АМН України, проф. О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: ВСИ"Медицина", 2010. - 550 с.

2. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

ДОДАТКОВА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
2. С. И. Козлова. Н. С. Демикова. Е. Семанова, О.Е .Блинникова. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.:Практика, 1996. – 410 с.
3. Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Акад. РАМН Ю.Е. Вельтищева, проф. П.А. Темина - М.:Медицина, 1998. – 496 с.
4. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболин Руководство по фармакотерапии и детской хирургии. Клиническая генетика. - М.:Медпрактика-М, 2002. – 232 с.
5. Богатирьова Р.В. Медична генетика.:Навч.посіб.для студ.вищ. мед.навч.закл.- К.:Арт-Освіта, 2005.-С.110-127.

Б) НАУКОВА

1. В.С. Сухоруков Очерки митохондриальной патологии - М.:Медпрактика-М, 2011. – 287 с.
2. Мітохондріальні хвороби. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Молодан Л.В., Здибська О.П., Гусар В.А.- Харків, ХДМУ- 2005. - 1,5 друкованих аркушів.
3. Wallace C.D., Brown M.D., Lott M.T. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // Gene 238. 1999. P.211-230

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учебна дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №4</i>	Мітохондріальні хвороби. Хвороби із спадковою схильністю. Полігенні хвороби.
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика мультифакторних захворювань. Визначення генетичної схильності. Заходи профілактики.
<i>Курс</i>	5
<i>Факультет</i>	Медичний

I. Актуальність теми

Мультифакторіальні захворювання (МФЗ) є найбільш численною і різноманітною групою хвороб, що становить більше 90 % від усієї соматичної патології людини й обумовлює високі темпи росту захворюваності, смертності та інвалідизації працездатного населення. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) довели, що проведення лікувально-профілактичних заходів за традиційними алгоритмами не є достатнім для зміни цієї складної ситуації, яка призводить до колосальних економічних витрат. Проблема недостатньої ефективності лікувально-профілактичних заходів пов'язана з відсутністю їх етіологічної спрямованості, оскільки багато в чому ще не з'ясовані ключові механізми формування МФЗ.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Знати загальну характеристику мультифакторіальних захворювань.
2. Пояснювати поняття про схильність, генетичний поліморфізм популяцій.
3. Знати методи аналізу мультифакторіальних захворювань.
4. Проілюструвати прикладами моногенно обумовлену схильність.
5. Визначити критерії полігенної схильності.
6. Знати генетичні основи злоякісного росту.

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

Сформувати у студентів почуття відповідальності за професійність дій у процесі обстеження, діагностики та лікування пацієнтів з МФЗ. Продовжити формування клінічного мислення майбутнього лікаря загальної практики, та на основі деонтологічних принципів, навчити молодого спеціаліста встановлювати психологічний контакт з таким хворим та його родичами.

IV. Міждисциплінарна інтеграція

<i>Дисципліна</i>	Знати	Вміти
<i>Біологія</i>	Поняття про спадкову схильність, генетичний поліморфізм, генеалогічний, близнюковий та популяційно-статистичні методи.	
<i>Анатомія, Фізіологія</i>	<i>Вікові морфофункціональні особливості людини.</i>	проводити обстеження
<i>Гістологія, патологічна фізіологія</i>	<i>Основи структурної організації клітин та тканин, теорії та механізми злоякісного росту.</i>	виявляти структурні зміни клітин та тканин при оптичній мікроскопії
<i>Терапія, педіатрія</i>	<i>Антропометричні, клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження,</i> загальні ознаки мультифакторіальних хвороб, етіологічні чинники, які спричинюють виникнення мультифакторіальних захворювань	збирати анамнез, проводити клінічне обстеження по органах та системах, оцінювати показники фізичного розвитку, результати лабораторних та інструментальних методів
<i>Фармакологія</i>	Знати побічні дії фармпрепаратів, знати загальні принципи лікування та профілактики впливу екологічних та фармакологічних чинників ризику.	виписувати рецепти, призначати адекватне лікування

V. План та організаційна структура заняття.

№	Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навчальні цілі в рівнях засвоєння	Методи контролю навчання	Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу (у хвилинах)
---	--	-----------------------------------	--------------------------	------------------------------------	----------------------------

1	2	3	4	5	6
I. Підготовчий етап					20 хв.
1	Організаційні заходи				2 хв.
2	Постановка навчальних цілей	II		"Актуальність теми"	3 хв.
3	Контроль вхідного рівня знань, навичок: 1. Основні поняття, термінологія: мультифакторіальні захворювання, полігенні ознаки, мінливість, норма реакції, спадкова схильність, генетичний поліморфізм. 2. Основи структурної організації клітини та тканин, теорії та механізми злоякісного росту. 3. Етіологічні чинники, які спричиняють виникнення мультифакторіальних захворювань. 4. Побічні дії фармпрепаратів; загальні принципи профілактики впливу екологічних та фармакологічних чинників.	Виявити рівень засвоєння знань про Мультифакторіальні захворювання на попередньо забезпечених дисциплінах	1.Фронтальне експрес опитування 2. Тестовий контроль	4. Таблиці 5. Тести 6. Схеми	15 хв.
II. Основний етап					70 хв.
	1. Знати загальну характеристику мультифакторіальних захворювань. 2. Пояснювати поняття про спадкову схильність, генетичний поліморфізм популяцій. 3. Проілюструвати прикладами моногенно обумовлену схильність. 4. Визначити критерії полігенної схильності. 5. Знати методи аналізу мультифакторіальних захворювань. 6. Знати генетичні основи злоякісного росту.		Індивідуальне опитування (контрольні питання), 2.Професійний тренінг у вирішенні типових задач	7. Таблиці 8. Схеми 9. Результати обстежень 10. Ситуаційні задачі 11. Нетипові ситуаційні задачі	
III. Заключний етап					30 хв.

1	2	3	4	5	6
	Контроль та корекція рівня професійних знань, вмінь і навичок		1.Тестування 2.Індивідуальне опитування	Схеми Тести	15 хв.
	Підведення підсумків заняття (теоретичного, практичного, організаційного) та заслуховування підготовлених доповідей.			Презентації Аналіз і оцінка результатів роботи	10 хв.
	Домашнє завдання для наступної теми				5 хв.

VI. Зміст заняття

Поряд з хворобами, етіологічно детермінованими спадковістю (генні і хромосомні) або факторами середовища (травми, опіки), є велика і нозологічно різноманітна група хвороб, розвиток яких визначається взаємодією спадкових і середовищних факторів. Цю групу хвороб позначають як хвороби зі спадковою схильністю або мультифакторіальні хвороби (МФХ).

Термін "мультифакторіальні захворювання" (МФЗ) ввів L.S. Penrose у 1947 році. Гени, алельні варіанти яких сприяють розвитку певних захворювань, отримали назву генів схильності.

Етіологія і патогенез даних хвороб складні і багато в чому ще нез'ясовані. Природно, що вони різні для кожної хвороби. Однак з приводу загального принципу розвитку таких хвороб існує вже узгоджена точка зору. Вважають, що в основі спадкової схильності до хвороб лежить широкий генетично збалансований поліморфізм популяцій людини по ферментам, структурним і транспортним білкам, антигенам. У популяціях людини не менше 25-30% локусів (з 40 000) представлено двома алелями і більше. Отже, індивідуальні комбінації алелей надзвичайно різноманітні. Вони забезпечують генетичну унікальність кожної людини, яка виражається не тільки в здібностях, фізичних відмінностях, але і в реакціях організму на патогенні фактори навколишнього середовища. Хвороби із спадковою схильністю виникають в осіб з відповідним генотипом (сполучення певних алелей) при провокуючій дії факторів середовища.

Характерними ознаками мультифакторіальних хвороб є:

- великий поліморфізм клінічних форм та індивідуальних проявів, існування перехідних форм (від здорових до хворих, від субклінічного перебігу до тяжкого);

- висока частота патології в популяції (на цукровий діабет страждає 5% людей, на алергічні захворювання від 10 до 50%, на гіпертонію – близько 30%, на шизофренію 1-%);

- невідповідність успадкування законам Менделя;

- різний вік хворих.

Спадково передається схильність до певного захворювання. Для багатьох захворювань роль спадкового (сімейного) фактора є вирішальною. Ступінь ризику для родичів хворого зростає з частотою хвороби в популяції та тяжкістю перебігу. Чим більша спорідненість із хворим у родичів, тим більша ймовірність народження у них хворої дитини. Ризик залежить також від віку, в який була маніфестація захворювання в сім'ї, частоти патології в популяції.

Частота патології залежить від статі дітей. Наприклад, дисплазія кульшових суглобів частіше зустрічається у дівчаток, а пілоростеноз у хлопчиків. При мультифакторіальних захворюваннях повторний ризик у найближчих родичів є вищим, якщо хворий належить до тієї статі, яка при цій патології уражується рідше.

Хвороби зі спадковою схильністю можуть бути **моногенними** і **полігенними**. Основу становить полігенне успадкування і часто гетерозиготність.

Моногенна спадкова схильність визначається одним геном, тобто пов'язана з патологічною мутацією даного гена, але для патологічного проявлення мутації обов'язково потрібна дія факторів зовнішнього середовища (як правило, не одного, а декількох). Цей ген зазвичай точно ідентифікується і по відношенню до даної хвороби може розглядатися як специфічний. При гетерозиготному носійстві патологічний рецесивний ген у гетерозиготному стані не проявляється, але може проявитися за несприятливих умов життя.

Моногенно обумовлені форми спадкової схильності, як правило, успадковуються за аутосомно-рецесивним або Х-зчепленим рецесивним типом. Однак розподіл хворого потомства (за ознакою хвороби) в поколіннях не відповідає менделевским законом успадкування, оскільки, щоб розвинулася хвороба, носій впродовж життя повинен контактувати з «проявляючим» фактором середовища. Причини збереження цих форм спадкової патології в популяціях людини, незважаючи на знижену пристосованість їх носія до тих чи інших специфічних факторів середовища, до кінця не з'ясовані. Популяційно-генетичне пояснення високих концентрацій таких мутацій полягає у визнанні збереження повної генетичної пристосованості (число нащадків) гетерозиготних носіїв до таких чинників середовища і навіть наявності у них селективної переваги (більше число нащадків) у порівнянні з нормальними гомозиготами. До теперішнього часу відомо більше 40 локусів, мутації в яких можуть викликати хвороби при додатковій умові - дія «проявляючого» фактора, конкретного для кожного гена. Різниця «концентрацій» проявляючих зовнішніх факторів (найчастіше це хімічні речовини в складі їжі, води, повітря, дії радіаційного чинника та ін.) призводить до того, що одна і та ж хвороба реалізується по-різному навіть у межах однієї сім'ї (варіабельна пенетрантність та експресивність).

Полігенна спадкова схильність визначається сполученням алелей декількох генів. Кожен алель окремо скоріше нормальний, ніж патологічний. Хвороба виникає при певній їх комбінації. Ідентифікація цих генів і їх алелів дуже складна. Свій патологічний потенціал вони проявляють разом з комплексом декількох середовищних факторів. При цьому роль генетичних і середовищних факторів різна не тільки для даної хвороби, але і для кожного хворого.

Для доказу полігенної природи спадкової схильності до хвороб застосовуються 3 основні методи: клініко-генеалогічний, близнюковий та популяційно-статистичний. Слід також підкреслити, що у зв'язку зі складністю генетичного аналізу хвороб із спадковою схильністю для кожного дослідження потрібно набагато більше родоводів або близнюкових пар, ніж зазвичай використовують в клінічній генетиці моногенних форм. Для рішення однієї задачі іноді необхідно дослідити декілька сотень і навіть тисяч родоводів. Для хвороб із спадковою схильністю характерні всі ознаки **полігенного успадкування**, а саме:

1. Чим рідше зустрічається хвороба в популяції, тим вище ризик для родичів пробанда і тим більше різниця у величині ризику між родичами I і II і II і III ступеня споріднення.
2. Чим сильніше виражена хвороба у пробанда, тим вище ризик захворювання для його родичів.
3. Ризик для родичів пробанда буде вище, якщо є інший хворий кровний родич.
4. У разі виявлення різниці в частоті хвороби за статтю ризик для родичів буде вище, якщо пробанд відноситься до менш вразливої статі.

Оптимальним варіантом вивчення спадкової схильності до будь якої хвороби є спільне застосування 3 методів: популяційно-статистичного, клініко-генеалогічного та близнюкового методів. Такий підхід називається генетико-епідеміологічним.

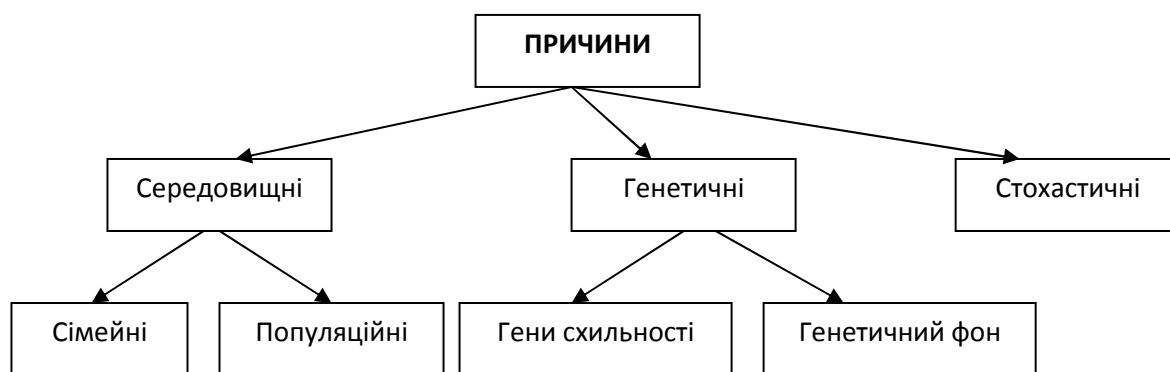
Хвороби із спадковою схильністю умовно можна підрозділити на наступні основні групи: 1) вроджені вади розвитку (ущелина губи і піднебіння спинномозкова грижа стеноз воротаря аненцефалія та черепно-мозкова грижа вивих стегна гідроцефалія гіпоспадія клишоногість); 2) розповсюджені психічні та нервові хвороби (шизофренія, епілепсія, маніакально-депресивний психоз, розсіяний склероз); 3) поширені хвороби середнього віку (псоріаз, бронхіальна астма, виразкова хвороба, шлунка і дванадцятипалої кишки, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, діабет та ін).

Механізми виникнення мультифакторіальних хвороб, незважаючи на їх складність, все більше і більше піддаються генетичному аналізу у зв'язку з успіхами розшифровки генома людини.

Проте патогенез мультифакторіальних хвороб є складним і багатограним процесом, тому не завжди можна встановити значення того чи іншого генетичного та середовищного чинника.

Часто буває важко відокремити фактори один від одного як відносно інтенсивності, так і часу їх дії. Розуміння етіології і патогенезу хвороб зі спадковою схильністю ускладнюється також і тим, що їх розвиток є результатом взаємодії спадкових факторів (моно- або полігенних) з факторами середовища, іноді дуже специфічними, іноді менш специфічними. Характер сімейного накопичення для більшості хвороб зі спадковою схильністю найкраще пояснюється з позицій адитивні взаємодії декількох генів і факторів середовища. Однак такі багатофакторні системи ще складні для генетичного аналізу. Лише в останні роки успіхи у вивченні геному людини і картуванні генів дозволяють наблизитися до виявлення ефектів головного гена.

Кожна нозологічна форма хвороби зі спадковою схильністю насправді є генетично гетерогенною групою. Окремі хвороби (наприклад, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба шлунка, цукровий діабет) у дійсності це не одна хвороба, а група хвороб з однаковим клінічним кінцевим проявом. У кожній групі є кілька субтипів, які обумовлені різними генетичними і негенетичними причинами. Наприклад, з групи ішемічної хвороби серця можна виділити декілька моногенних форм гіперхолестеринемії. Причини розвитку хвороб із спадковою схильністю представлені на рисунку.



Кількісне поєднання кожної з цих причин в розвитку захворювань може бути різним у різних людей.

Для прояву хвороб із спадковою схильністю необхідно конкретне поєднання спадкових і зовнішніх факторів. Чим більше буде виражена спадкова схильність і чим більшим буде вплив шкідливих чинників середовища, тим для індивіда вище ймовірність захворіти (і в більш ранньому віці, і в більш важкій формі).

Умовно можна виділити три ступеня спадкової схильності і три ступеня впливів середовища: слабка, помірна та сильна. При слабкій спадковій схильності і невеликих впливах середовища організм підтримує гомеостаз і хвороба не розвивається, але при посиленні впливу шкідливих факторів середовища певний відсоток осіб вже захворіє. При більшому ступені спадкової схильності одні й ті ж фактори середовища призводять до більшого числа захворілих.

Хвороби із спадковою схильністю відрізняються від інших форм спадкової патології (генних і хромосомних хвороб) характером клінічної картини. Клінічна картина хвороб із спадковою схильністю має безперервні клінічні переходи (клінічний континуум) в межах однієї і тієї ж нозологічної форми.

Для хвороб із спадковою схильністю характерна відмінність їх проявів і тяжкості перебігу в залежності від статі і віку. Механізми популяційної поширеності (або епідеміології) таких хвороб в часі досить складні, оскільки в популяціях можуть змінюватися в ту або іншу сторону як генетичні характеристики схильності, так і фактори середовища.

Одна з характерних особливостей розглянутих хвороб - їх підвищена частота в певних сім'ях (накопичення), яка обумовлена генетичною конституцією сім'ї. Сімейний аналіз патології в кожній родині дозволяє краще оцінити прогноз перебігу захворювання у хворих і більш вірно визначити лікувальні та профілактичні заходи.

Як же можна зрозуміти з загальнобіологічної точки зору участь спадкових факторів у виникненні хвороб, детермінуючих і середовищем, і спадковістю?

Добре відомо, що кожна людина глибоко індивідуальна за біологічними ознаками. Поліморфізм у людини дуже великий. Можна говорити щонайменше про десятки тисяч поліморфних систем. Еволюційна основа виникнення поліморфізму - велика пристосувальна цінність певних поєднань спадкових ознак. Однак у повній відповідності із законами популяційної генетики, поряд з добре пристосованими індивідами повинні бути також індивіди з «несприятливими» поєднаннями спадкових чинників. Такі індивіди і складають групу осіб зі спадковою схильністю до хвороб. Генетичні фактори схильності, можуть бути представлені генами, не з однієї, а з декількох систем. Це так звані полігенні системи схильності. За характером прояву вони можуть бути у вигляді двох варіантів: 1) з поріговою дією та 2) безпориговою дією, коли результат дії збільшується кількісно в залежності від накопичення патологічних генів. Все різноманіття клінічних варіантів хвороб зі спадковою схильністю відображає кількісне накопичення полігенних факторів схильності, взаємодіючих з різними по силі факторами середовища.

В останні роки досягнуті певні успіхи у вивченні хвороб з спадковою схильністю на основі аналізу конкретних біохімічних або імунологічних спадково обумовлених ознак, які сприяють розвитку хвороб. Для ряду захворювань вже визначені деякі ознаки або їх поєднання. Методологія використання явища генетичного поліморфізму для конкретизації генетичних факторів схильності до поширених хвороб складається в порівнянні частоти тих чи інших поліморфних білків (Ag) при даній хворобі і в контрольній групі здорових індивідів. Таке вивчення асоціації генетичних маркерів з хворобами має багаторічну історію, що почалася з вивчення частот груп крові системи АВО при різних хворобах. Цей напрямок активізувалося, коли була сформульована концепція збалансованого поліморфізму в популяціях людини. Надалі широкий розвиток отримав аналіз асоціацій різних хвороб з Ag системи головного комплексу гістосумісності (особливо з Ag HLA), чому сприяла хороша вивченість і білків, і генів HLA-локусу.

В останні роки на основі досягнень у дослідженні генома людини та розвитком молекулярно-генетичних технологій відкрилися широкі можливості для визначення генетичні компоненти схильності до мультифакторіальних захворювань .

Для багатьох мультифакторіальних захворювань вже відомі такі гени. Пропонується поєднання генів для кожної конкретної нозології називати генної мережею. У кожній з таких мереж виділяють головні (центральні) гени, що забезпечують координацію функцій інших елементів, і додаткові (допоміжні) гени, звані іноді "гени-модифікатори", які прискорюють і посилюють патологічний процес.

Складання генної мережі для кожного з мультифакторіальних захворювань, ідентифікація в ній центральних генів і генів-модифікаторів, аналіз асоціації їх поліморфізмів з конкретним захворюванням, розробка на цій основі комплексу профілактичних заходів для конкретного пацієнта становить стратегічну основу нового, який швидко розвивається в напрямку - предиктивної медицини.

Участь кількох генів в генетичному контролі може мати форму їх адитивної дії, або вклад одного з генів настільки великий, що можна говорити про ефект "головного гена", який найбільш важливий для формування спадкової схильності, а інші будуть мати модифікуючий вплив. Однак наявність цього гена хоча і необхідна, але недостатня для розвитку захворювання. Припущення про наявність головного гена може бути висловлено тільки в тому випадку, якщо у пацієнтів виявлені мутації в цьому гені, що не зустрічаються у здорових людей. У більшості випадків продукт головного гена грає ключову роль в патогенетичних механізмах формування патологічних симптомів захворювання. Існування "ефекту головного гена" дозволяє використовувати класичний параметричний підхід для аналізу зчеплення обраних генів-кандидатів при картуванні генів схильності до захворювань.

Гени схильності умовно поділяють на гени "зовнішнього середовища", гени-"тригери" і гени клітинних рецепторів.

Гени "зовнішнього середовища" - гени, відповідальні за метаболізм, деградацію, детоксикацію і виведення ксенобіотиків. Ці гени, а точніше, їх поліморфні варіанти, визначають індивідуальні реакції організму на різні шкідливі фактори зовнішнього середовища (токсини, ліки, канцерогени, екзотоксини тощо) і рівень їх біотрансформації.

Гени, що кодують ферменти детоксикації, характеризуються значним поліморфізмом первинної молекулярної структури і виявляють істотні популяційні і расові варіації, пов'язані з історично сформованими традиціями, відмінностями у споживанні продуктів харчування, географічного середовища проживання, з епідеміями інфекційних хвороб та ін. У цьому зв'язку оптимальними генетичними маркерами для екогенетичних досліджень МФЗ є поліморфні варіанти генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків, експресія яких, на відміну від інших класів генів, безпосередньо регулюється впливами середовищних факторів хімічної природи. Це пов'язано з тим, що в організмі детоксикацію ксенобіотиків здійснюють спеціальні ферментні системи і мембраноасоційовані рецептори, які регулюють їх активність. Процес детоксикації зазвичай містить дві послідовні фази. Спочатку чужорідні речовини (канцерогени, ліки, промислові отрути та інші альтеруючі сполуки), що надходять в організм, активуються за допомогою ферментів сімейства цитохромів P450 або мікросомальних епоксид-гідролаз (mEPOX), утворюються короткоіснуючі проміжні електрофільні метаболіти, що мають генотоксичні властивості (фаза 1). Потім ці проміжні метаболіти за допомогою ферментів сімейств глутатіонтрансфераз (GSTM), УДФ-глюкуронсульфотрансфераз (UDF), N-ацетилтрансфераз (NAT) перетворюються у водорозчинні нетоксичні продукти і виводяться з організму (фаза 2). Сьогодні відомо більше 200 «генів зовнішнього середовища». Для багатьох із них виявлено генетичний поліморфізм, що впливає на функціональну активність їх алелів.

Ризик захворювання чи патологічного стану зростає при несприятливих поєднаннях функціонально неповноцінних варіантів декількох генів, що забезпечують різні фази детоксикації.

Гени - "тригери" і гени рецепторів - велика і різноманітна за складом і механізмам дії група генів, що кодують специфічні білки рецепторів клітинних мембран або ферментів, що відіграють ключову роль (біохімічні шунти) у багатьох метаболічних процесах. Поліморфні варіанти цих генів викликають утворення білків (ферментів), що порушують внутрішньоклітинний транспорт метаболітів або призводять до накопичення токсичних продуктів. Найбільш універсальними серед них є гени детоксикації, залучені в патогенез практично всіх захворювань, спровокованих екзогенними токсинами і ушкоджуючими агентами. Тому тестування несприятливих варіантів (алелей) цих генів має суттєве значення для всіх мультифакторіальних захворювань, включаючи аутоімунні процеси, лікарську непереносимість, хворобу Паркінсона, патологію легень, різні пухлини, спровоковані дією канцерогенів та ін.

Прикладами важливості функціонально змінених алелів генів рецепторів і генів тригерів може служити термолабільний варіант ключового ферменту нуклеїнового обміну - метилентерагідрофолатредуктази (MTHFR), асоційований зі схильністю до атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, вродженим дефектом нервової трубки.

Дефектний ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ) асоційований з розвитком гіпертрофії міокарда і гладкої мускулатури судин, а також станом інсулінорезистентності, що має істотне значення в генезі есенціальної гіпертензії, інфаркту міокарда, інсуліннезалежного цукрового діабету, діабетичної нефропатії та іншої судинної патології.

Один з алелів (4-й) гена аполіпопротеїну Е (АроЕ) асоційований не тільки зі схильністю до атеросклерозу, але й з хворобою Альцгеймера, хореєю Гентингтона, іншими нейродегенеративними захворюваннями.

Отже, тестування алельних варіантів практично будь-якого гена схильності дає в розпорядження лікаря-клініциста важливу інформацію про стан багатьох систем організму і дозволяє оцінити схильність пацієнта відразу до декількох різних, часто патогенетично далеко віддалених один від одного, захворювань.

Таким чином, в останні роки в результаті інтенсивного розвитку молекулярно-генетичних методів вдається ідентифікувати гени, мутації яких вносять істотний внесок у схильність до розвитку різних мультифакторіальних.

Основні причини труднощів ідентифікації генів, що вносять вклад в генетичну схильність до мультифакторіальних захворювань, пов'язані з наступними факторами: 1) відсутністю менделевського типу успадкування у більшості захворювань, 2) наявністю у них вираженої генетичної гетерогенності (кожна клінічна форма являє собою групу спадкових дефектів з однаковим проявом), 3) недостатньою вивченістю патогенетичних механізмів мультифакторіальних захворювань.

За допомогою моделі головного гена в групі мультифакторіальних захворювань вдалося виділити форми, що мають моногенне спадкування.

Так, з великої групи гіперліпідемій, що призводять до ішемічної хвороби серця була виділена сімейна гіперхолестеринемія, обумовлена мутацією в гені рецептора ліпопротеїнів низької щільності, в групі есенціальної гіпертензії ідентифіковано 4 моногенних варіанти, а при інсуліннезалежному цукровому діабеті виявлено 6 генетичних варіантів дорослої форми захворювання у молодих (MODY -1-6 типів).

Генетика онкологічних захворювань. Під онкологічними хворобами розуміють велику групу захворювань (понад 200), які зумовлені появою в організмі змінених (трансформованих) соматичних клітин. Причинами розвитку новоутворень, подібно до інших мультифакторіальних захворювань, є як фактори навколишнього середовища, так і генетична схильність до хвороби. Близько 80 % усіх випадків онкозахворювань відносять до спорадичних (випадкових), 15 % - до сімейних форм (важко розділити вплив середовища та генотипу), і тільки 5 % є суто спадковими.

На даний час загальноприйнятою є концепція про те, що рак це генетична хвороба, в основі якої лежать зміни в геномі клітини. У переважній більшості випадків злоякісні новоутворення розвиваються з однієї пухлинної клітини, тобто мають моноклональне походження. Виходячи з мутаційної теорії, рак виникає внаслідок накопичення мутацій у специфічних ділянках клітинної ДНК, що призводять до утворення дефектних білків.

Прямим доказом мутаційної природи раку можна вважати відкриття протоонкогенів і генів-супресорів, зміна структури та експресії яких за рахунок різних мутаційних подій, у тому числі і точкових мутацій, призводить до злоякісної трансформації.

Відкриття клітинних протоонкогенів вперше було здійснено за допомогою високоонкогенних РНК-вірусів (ретровірусів), які несуть у складі свого генома трансформуючі гени. Молекулярно-біологічними методами було встановлено, що ДНК нормальних клітин різних видів еукаріот містить послідовності, гомологічні вірусним онкогенам, які отримали назву протоонкогенів. Перетворення клітинних протоонкогенів в онкогени може відбуватися в результаті мутації, яка кодує послідовності протоонкогена, що призведе до утворення зміненого білкового продукту, або в результаті підвищення рівня експресії протоонкогена, внаслідок чого у клітині збільшується кількість білка. Протоонкогени, які є нормальними клітинними генами, володіють високою еволюційною консервативністю, що вказує на їх участь в життєво важливих клітинних функціях.

Точкові мутації, що приводять до перетворення протоонкогенів в онкогени, вивчені в основному на прикладі активації протоонкогенів сімейства *ras*. Ці гени, вперше клоновані з пухлинних клітин людини при раку сечового міхура, грають важливу роль в регуляції проліферації клітин як в нормі, так і при патології. Гени сімейства *ras* представляють собою групу протоонкогенів, найбільш часто активуються при пухлинному перетворенні клітин. Мутації одного з генів HRAS, KRAS2 або NRAS виявляються приблизно у 15% випадків злоякісних новоутворень у людини. У 30% клітин аденокарцином легкого і у 80% клітин пухлин підшлункової залози виявляється також мутація в онкогенах *ras*, що асоціюється з прогнозом тяжкого перебігу захворювання.

Однією з двох гарячих точок, мутації в яких призводять до онкогенної активації, є 12-й кодон. В експериментах по спрямованому мутагенезу було показано, що заміна в 12-м кодоні гліцину на будь-яку амінокислоту, за винятком проліну, призводить до появи у гена трансформуючої здібності. Друга критична область локалізується навколо 61-го кодону.

Заміна глутаміну в положенні 61 на будь-яку амінокислоту, крім проліну і глутамінової кислоти, також призводить до онкогенної активації.

Антионкогени, або гени-супресори пухлин - це гени, наявність продукту яких пригнічує утворення пухлин. У 80-90-х роках ХХ століття виявлені клітинні гени, які здійснюють контроль клітинної проліферації, перешкоджаючи вступу клітин у розподіл і виход з диференційованого стану. Втрата функції цих антионкогенов викликає неконтрольовану клітинну проліферацію. Завдяки своєму протилежному по відношенню до онкогенів функціональному призначенню, вони були названі антионкогенами або генами-супресорами злоякісності. На відміну від онкогенів, мутантні алелі генів-супресорів рецесивні. Відсутність одного з них, за умови, що другий нормальний, не призводить до зняття інгібування утворення пухлини.

Таким чином, протоонкогени і гени-супресори утворюють складну систему позитивно-негативного контролю клітинної проліферації і диференціювання, а злоякісна трансформація реалізується через порушення цієї системи.

У 1971 році Альфред Кнудсон запропонував гіпотезу, відому зараз як теорія подвійного удару або подвійний мутації, що пояснює механізм виникнення спадкової і спорадичною форм ретинобластоми - злоякісної пухлини сітківки ока. Грунтуючись на даних статистичного аналізу прояву різних форм ретинобластоми, він припустив, що для виникнення пухлини в клітині повинні відбутися дві послідовні мутації. У разі спадкової ретинобластоми перша мутація відбувається у клітинах зародкової лінії (спадкова мутація), а друга мутація (другий удар) - у соматичних. Спорадична ретинобластома зустрічається рідше і є результатом двох мутацій в соматичній клітині. Імовірність того, що в одній клітині відбудеться дві послідовні мутації невелика, тому спорадична ретинобластома зустрічається рідше, ніж спадкова, пухлини при цьому формуються пізніше і в меншій кількості. Подальші дослідження підтвердили гіпотезу Кнудсона, яка зараз вважається класичною.

За сучасними уявленнями необхідно від трьох до шести додаткових генетичних ушкоджень для того, щоб завершити процес неоплазії (утворення пухлини). Дані епідеміологічних, клінічних, експериментальних (на культурах трансформованих клітин і на трансгенних тваринах) і молекулярно-генетичних досліджень добре узгоджуються з цими уявленнями.

Мутаторний фенотип. Зустрічальність раку у людини значно вище теоретично очікуваної, якщо виходити з припущення про незалежне і випадкове виникнення мутацій в пухлинній клітині. Для пояснення цього протиріччя запропонована модель, згідно з якою ранньою подією канцерогенезу є зміна нормальної клітини, що призводить до різкого підвищення частоти мутацій - виникненню мутаторного фенотипу.

Формування подібної конституції відбувається при накопиченні онкогенів, що кодують білки, які беруть участь у процесах клітинного поділу, в процесах прискорення клітинного поділу та диференціювання, у поєднанні з інактивацією генів-супресорів, відповідальних за синтез білків, що гальмують клітинний поділ і індукцію апоптозу (генетично запрограмована загибель клітини). Помилки реплікації підлягають виправленню системою постреплікативної репарації. Високий рівень точності реплікації ДНК підтримується складною системою контролю точності реплікації - системами репарації, які коригують помилки, що виникли.

У людини відомі 6 генів постреплікативної репарації (гени стабільності). Клітини з дефектом системи постреплікативної репарації характеризуються підвищенням частоти спонтанних мутацій. Ступінь мутаторного ефекту варіює від двократного підвищення мутабельності до шестидесятикратного.

Мутації в генах стабільності - рання подія канцерогенезу, що генерує серію вторинних мутацій в різних генах і особливий вид нестабільності структури ДНК у формі високої варіабельності структури нуклеотидних мікросателітів, так званої мікросателітної нестабільності. Мікросателітна нестабільність - індикатор мутаторного фенотипу і діагностична ознака дефекту постреплікативної репарації, що використовується для розподілу пухлин і ліній пухлинних клітин на RER + і RER- (RER - аббревіатура слів *replication errors*, вона підкреслює, що нестабільність - це результат нерепарованих помилок

реплікації). Мікросателітна нестабільність також виявлена в клітинних лініях, відібраних за ознакою стійкості до алкилюючих агентів та деяких інших класів медикаментів. Мікросателітна нестабільність як результат порушення метаболізму ДНК, її реплікації і репарації є причиною розвитку пухлин.

У результаті дефекту пострепликативної репарації відбувається накопичення мутацій в генах критичних точок, що є передумовою клітинної прогресії до повної злоякісності. Інактивація рецепторної системи, обумовлена мутацією зсуву рамки зчитування в повторах кодуючої послідовності, спостерігається тільки в пухлинних клітинах і не виявляється без мікросателітної нестабільності.

Канцерогенез внаслідок дефіциту пострепликативної репарації протікає, принаймні, в три етапи:

1. гетерозиготні мутації генів пострепликативної репарації створюють соматичний "промутаторний" фенотип;
2. втрата алелю дикого типу продукує соматичний мутаторний фенотип;
3. наступні мутації (в онкогенах і генах-супресорах пухлин) призводять до втрати контролю росту і створюють раковий фенотип.

Таким чином, розвиток ракової пухлини багатостадійний і у першому наближенні, може бути описаний як трансформація соматичної клітини в дезорганізовану групу клітин - пухлину; зростання цієї пухлини та її малігнізація, т.е. придбання злоякісного характеру, що полягає в здатності до інвазії в сусідні тканини та метастазування.

Кожна стадія неоплазії поєднана з придбанням кліткою однієї або двох нових мутацій, регуляторного або структурного характеру, які, відповідно, активують онкогени, або інактивують супресорні гени. При цьому з кожною новою мутацією відбувається послідовне "клонування" трансформованих клітин з нарощуванням потенціалу їх канцерогенності.

Швидкість розвитку цього генетичного захворювання залежить як від спадкових, так і зовнішніх факторів (останні включають такі фактори забруднення середовища як радіація, біологічно активні речовини, канцерогени і т.д.); Нарешті, вона прямо залежить від захисних властивостей організму, включаючи такі функції, як гуморальний і клітинний імунітет, але, головним чином, репаративні функції клітини, забезпечують точність відтворення і збереження її генетичного матеріалу.

Питання для самоконтролю

15. Які хвороби відносяться до мультифакторіальних?
16. Які факторів зовнішнього середовища сприяють реалізації мультифакторіальної патології?
17. Чим характеризуються мультифакторіальні хвороби?
18. Які методи використовуються для доказу мультифакторіальної природи хвороби?
19. Які ознаки можуть свідчити про сімейної форми раку?

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Які методи дослідження дозволяють встановити наявність мутантного гену в даному організмі:

- A. Визначення аномального білка, визначення каріотипу з диференційованим забарвленням.
- B. Визначення статевого хроматину, ДНК-зондування, клініко-генеалогічний метод.

- C. Дерматогліфічний метод, ДНК-зондування, клініко-генеалогічний метод.
- D. ДНК-зондування, визначення аномального продукту гену або його дефіциту.

2. Генетичною основою формування кількісних полігенних ознак є:

- E. Полімерія
- F. Кодомінантність
- G. Плейотропія
- H. Варьююча експресивність
- I. Репресія генів

3. Для профілактики мультифакторіальних захворювань найбільш істотний:

- A. Розрахунок теоретичного ризику передачі захворювання потомству
- B. Формування груп ризику для кожного конкретного захворювання
- C. Каріотипування
- D. Виявлення ознак дізморфогенеза
- E. Дослідження полового хроматину

4. Вкажіть, на підставі чого індивіда можна віднести до "групи підвищеного ризику" по мультифакторіальній хворобі:

- A. Генеалогічних даних
- B. Імунологічних показників
- C. Біохімічних показників
- D. Тяжкості перебігу хвороби
- E. Результатів сучасного цитогенетичного дослідження

5. Для мультифакторіальних хвороб не характерні:

- A. Відмінності хворих за статтю
- B. Відмінності хворих за віком
- C. Широкий спектр клінічних проявів
- D. Характер успадкування за законами Менделя
- E. Висока частота у популяції

6. До хвороб з мультифакторіальною обумовленою схильністю не відносять:

- A. Хворобу Альцгеймера
- B. Ішемічну хворобу серця
- C. Виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки
- D. Галактоземію
- E. Бронхіальну астму

7. Які фактори перешкоджають реалізації спадкової схильності до гіпертонічної хвороби:

- A. Заняття фізичною культурою і правильне чергування праці та відпочинку
- B. Емоційні стреси
- C. Вживання алкоголю
- D. Паління
- E. Професійні шкідливості

8. Вкажіть етіологічні генетичні фактори при мультифакторіальній патології:

- A. Дія двох алелей гена одного локусу
- B. Мікроделеції та інші мікроперебудови будь-якої хромосоми
- C. Ефект одиничного гена
- D. Адитивний ефект багатьох генів з різним відносним внеском кожного у патогенез
- E. Усі перераховані

9. Мультифакторіальні хвороби – це захворювання, за яких :

- A. Змінений фенотип
- B. Змінена кількість хромосом
- C. Змінена норма реакції
- D. Змінений генотип
- E. Усі відповіді правильні

10. Чим визначається моногенна спадкова схильність?

- A. Патологічною мутацією у одному гені
- B. Патологічною мутацією у декількох генах
- C. Дією чинників зовнішнього середовища
- D. Взаємодією мутантного гена та факторів зовнішнього середовища
- E. Усе перераховане вірно.

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

1. Які ознаки характерні для мультифакторіальних хвороб:

- A. Великий поліморфізм клінічних форм
- B. Великий поліморфізм індивідуальних проявів
- C. Існування перехідних форм
- D. Висока частота патології у популяції.
- E. Усі перераховані

2. Для полігенного успадкування не характерна наступна ознака:

- A. Чим рідше зустрічається хвороба в популяції, тим вище ризик для родичів пробанда
- B. Відсутність різниці у величині ризику для родичів пробанда I і II і II і III ступеня споріднення.
- C. Чим сильніше виражена хвороба у пробанда, тим вище ризик захворювання для його родичів.
- D. Ризик для родичів пробанда буде вище, якщо є інший хворий кровний родич.
- E. У разі виявлення різниці в частоті хвороби за статтю ризик для родичів буде вище, якщо пробанд відноситься до менш вразливої статі.

3. До генетичних захворювань соматичних клітин відносять:

- A. Хвороби, що не передаються по спадковості.
- B. Злоякісні новоутворення.
- C. Цукровий діабет.
- D. Гемофілія.
- E. Психічні захворювання.

4. З перерахованих нижче до мультифакторіальної патології з переважним ураженням чоловіків відносяться:

- A. Множинні вади розвитку нервової системи
- B. Гемофілія А и Б
- C. Пігментна ксеродерма
- D. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
- E. Муковісцидоз

5. До чинників, які підвищують ризик мультифакторіальної хвороби не відносять:

- A. Брак кровних родичів
- B. Наявність аналогічної хвороби у кровних родичів
- C. Шкідливі фактори навколишнього середовища
- D. Психоемоційний стрес
- E. Велика кількість дітей в сім'ї

6. Ступінь генетичної детермінації мультифакторіально обумовленої ознаки відображає:

- A. Коефіцієнт інбридингу
- B. Коефіцієнт успадкування
- C. Показник пенетрантності
- D. Частка клітин з мутацією хромосом при мозаїчному каріотипі
- E. Усі перераховані

7. Що означає асоціація мультифакторіальної хвороби з поліморфними системами?

- A. Найбільш високу частоту визначеного маркера серед хворих в порівнянні з такою у здорових
- B. Розміщення гену, який обумовлює хворобу, і гену маркерної ознаки на одній хромосомі
- C. Наявність рекомбінації між геном хвороби і геном поліморфної системи
- D. Усі перераховані вірні
- E. Усі перераховані не вірні

8. Коефіцієнт спадковості відображає:

- A. Важкість захворювання
- B. Ймовірність розвитку захворювання у родичів пробанда;
- C. Вклад генетичних чинників у схильність до захворювання;
- D. Вклад середовищних чинників у схильність до захворювання
- E. Усі перераховані

9. Гени схильності умовно поділяють на:

- A. Гени "зовнішнього середовища"
- B. Гени-"тригери"
- C. Гени клітинних рецепторів
- D. Усі перераховані

10. Які ліки не призначаються для терапії гетерозиготної форми сімейної гіперхолестеринемії

- A. Статини
- B. Антибіотики
- C. Секвестранти жовчних кислот
- D. Препараті нікотинової кислоти
- E. Фібрати

Ситуаційні задачі.

Задача 1. Новонароджений хлопчик від матері 27 років, яка страждає на цукровий діабет. Народився в строк, від першої вагітності з масою тіла 4700г, довжиною тіла - 53 см. Звертав на себе увагу зовнішній вигляд дитини: набрякле, місяцеподібне обличчя. При клінічному обстеженні відмічається розширення меж серця, порушення ритму, збільшення розмірів печінки та селезінки. Про який синдром можна думати? Який план обстеження?

Задача 2 На консультативний прийом звернулася мати дитини, у якої з'явилися зміни на шкірі у вигляді пласких та бугорчатих утворень жовтого кольору. Вони розташовані на волосистій частині голови у ділянці щік та підборіддя, навколо очей, в області колінних суглобів та ахіллових сухожиль. Яке захворювання слід запідозрити?

VII .ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

А) НАВЧАЛЬНА (основна і додаткова):

ОСНОВНА:

3. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

4. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.

ДОДАТКОВА

6. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. - Київ: “Здоров’я”, 2001.-135с.

7. А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин Руководство по фармакотерапии и детской хирургии. Клиническая генетика. - М.:Медпрактика-М, 2002. – 232 с.

8. Ю.И. Брашнев, В.А. Бахарев, П.В. Новиков. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. - М.:Триада-Х, 2004. – 560 с.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учбова дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №2</i>	Моногенні хвороби
<i>Тема заняття</i>	Загальна характеристика моногенної патології. Спадкові хвороби обміну (клініка і генетика). Хвороби амінокислотного обміну. Хвороби обміну вуглеводів. Хвороби білірубінового обміну. Лізосомні хвороби накопичення. Порушення обміну ліпідів. Вроджені та спадкові хвороби сечовивідної системи
<i>Курс</i>	5

I. Актуальність теми

Нирки відносяться до життєво важливих органів, що здійснюють збереження сталості внутрішнього середовища організму - гомеостазу, за допомогою слідуючих процесів:

- Підтримання на оптимальному рівні обсягу позаклітинної рідини і її осмолярності шляхом впливу на швидкість екскреції води і натрію;
- Регуляція вмісту в позаклітинній рідини електролітів;
- Підтримання рН внутрішнього середовища організму (секреція і реабсорбція кислих і лужних субстанцій);
- Утворення сечі, з якої видаляється з організму вода, солі, продукти азотистого обміну, різні гормони, а також чужорідні речовини (лікарські речовини, отрути і пр.);
- Виконання ниркою інкреторної функції - у ниркової тканини утворюється ряд важливих біологічних субстанцій системного і локального дії: ренін, еритропоетин, урокіназа, активна форма вітаміну Д, простагландини, брадікінін.

Нирки виконують свої гомеостатичні функції і утворюють сечу за допомогою процесів фільтрації складових компонентів плазми, реабсорбції і секреції, а також синтезу ряду речовин. Нирки є не тільки найважливішим екскреторне, а й інкреторну органом, бере участі у регуляції судинного тонуусу (РААС, простагландини) і еритропоезу (еритропоетин, інгібітор Еритропоеза), з чим пов'язана висока частота розвитку гіпертензивного і анемічного синдромів при патології нирок.

II. Навчальні цілі заняття.

1. Загальну етіологію і патогенез вроджених вад сечової системи;
2. Роль ендогенних і екзогенних факторів у розвитку вроджених вад сечової системи;
3. Агенезія та інші редукційні дефекти нирки;
4. Кистозна хвороба нирок;
5. Вроджені порушення проходження ниркової миски и вроджені порушення сечевника;
6. Інші вроджені аномалії [вади розвитку] нирки;

7. Інші вроджені аномалії [вади розвитку] сечової системи»,
8. Основні клінічні прояви вад сечової системи;
9. Принципи діагностики та лікування вроджених вад сечової системи.;
10. Розпізнавати клінічні прояви вад сечової системи
11. Визначати необхідність додаткових обстежень хворого (біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні) при наявності загальних ознак вад сечової системи.
12. Знати загальні принципи лікування та профілактики вад сечової системи

III. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)

Сформувати у студентів почуття відповідальності за професійність дій у процесі обстеження, діагностики та лікування пацієнтів з МТЗХ. Продовжити формування клінічного мислення майбутнього лікаря загальної практики, та на основі деонтологічних принципів, навчити молодого спеціаліста встановлювати психологічний контакт з таким хворим та його родичами.

IV. Міждисциплінарна інтеграція

<i>Дисципліна</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
<i>Біологія</i>	Еволюція розвитку мітохондрій; структура та функції мітохондріальної ДНК; процес реалізації генетичної інформації; етапи синтезу білка – транскрипція, трансляція	
<i>Анатомія, Фізіологія</i>	<i>Вікові морфофункціональні особливості людини</i>	проводити обстеження
<i>Гістологія</i>	<i>Основи структурної організації клітини, внутрішньоклітинних органел, зокрема мітохондрій</i>	виявляти структурні зміни клітин при оптичній мікроскопії
<i>Біохімія, патологічна фізіологія</i>	<i>Аеробний та анаеробний тип енергозабезпечення клітин і тканин організму та основні механізми їх порушень</i>	визначити основні ферменти та ланки окислювального фосфорилування в процесі синтезу АТФ в мітохондріях
<i>Терапія, педіатрія</i>	<i>Антропометричні, клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження</i>	збирати анамнез проводити клінічне обстеження по органах та системах, оцінювати показники фізичного розвитку, результати лабораторних та

		інструментальних методів
<i>Неврологія</i>	<i>Критерії діагностики захворювань нервової системи</i>	проводити неврологічне обстеження
<i>Офтальмологія</i>	<i>Критерії діагностики патології зору</i>	оцінити результати офтальмологічного обстеження
<i>Акушерство</i>	<i>Скринінгова, неінвазійна та інвазійна діагностика патології плода</i>	проводити оцінку результатів
<i>Гематологія</i>	<i>Критерії діагностики анемії та цитопеній</i>	оцінити показники периферичної крові та кісткового мозку
<i>Фармакологія</i>	Основні групи антиоксидантів, кофакторів метаболізму, метаболітів та переносників електронів. Правила виписування рецептів	виписувати рецепти, призначати адекватне лікування

V. Зміст заняття

Основні принципи взаємозв'язку між впливом на плід-яких факторів і формуванням пороку:

- Специфічність тератоген. Тератогений фактор (ТФ) викликає виникнення специфічних ВВР або вад певного типу.

- Час впливу ТФ. Існують термінаційні періоди для різних органів і систем, і тільки вплив у цей критичний період призведе до формування ВВР відповідного органу, системи або ряду систем, якщо термінаційні періоди збігаються.

- Доза тератоген. Для багатьох ТФ існує поріг концентрації, нижче якого статистична ймовірність тератогеного ефекту мізерно мала.

- Генетична конституція матері та плоду багато в чому визначає стійкість до впливу ТФ (наприклад, тільки у 11% матерів, які брали під час вагітності дифенілгідантоїн, розвинувся гідантоїновий синдром плоду).

Виділяють тератогенні фактори біологічної (інфекційної), фізичної і хімічної природи:

Серед біологічних факторів значна роль належить інфекційним агентам (Особливо TORCH-інфекцій):

- Токсоплазмоз - порушення росту плода та розвитку мозку;
- Сифіліс - порушення росту плода, розвиток мозку і скелета;
- Вірус краснухи - викликає катаракту, глухоту, затримку розумового розвитку, ВПС;
- Цитомегаловірус - порушення росту плода, аномалії СЗГ боку ЦНС, іноді тільки втрата слуху;
- Вірус герпесу - зазвичай не викликає вад, але при пренатальному зараженні може призвести до розвитку енцефаліту новонароджених.

Хімічні речовини й медичні препарати:

- Алкоголь - порушує зростання плоду, призводить до розвитку аномалій головного мозку, лицьового дісморфізму, ВПС (у 30-40% дітей від матерів, які часто вживають алкоголь під час вагітності, розвивається алкогольний синдром плода. Частота в популяції 1-2:1000

новонароджених).

- Гідантоїну - порушення рроста плоду, розвиток аномалій скелета і ЦНС (Гідантоїновий синдром).

- Талідомід - вади розвитку кінцівок і ущелини піднебіння.

- Ретиноева кислота - ВВР головного мозку, вуха і серця.

- Тетрациклін - освіта темних пігментних плям на поверхні зубів.

- Варфарин - кровотечі, атрофії зорової системи (варфаріновий синдром).

- Інші препарати - антиконвульсанти, антикоагулянти, антитиреоїдні препарати, хіміопрепарати, йодовмісні речовини, свинець, літій, ртуть, протизаплідні препарати.

Радіаційні впливу - ТФ, який може викликати ВПС, порушуючи поділ клітин і органогенез. Переважно уражається нервова система і череп (мікро-і гідроцефалія), очі (Катаракта, колобома).

Метаболічні порушення у матері:

- При цукровому діабеті - 10-15% ризик виникнення у дітей ВВР серця, скелета, ЦНС.

Основний ТФ - гіперглікемія.

- При фенілкетонурії - майже завжди формуються ВПС і дефекти ЦНС.

Основний ТФ - надлишкова концентрація метаболітів фенілаланіну.

Механічні дії на плід

- Внутрішньоматкові (неправильне анатомічна будова матки, внутрішньоматкові пухлини або фіброми) - обмежують рухи і зростання плоду, що може прівести до розвитку сідничного передлежання, деформацій особи, вивиху стегна, клишоногість. При маловодді може виникнути гіпоплазія легень, деформації особи та ін аномалії (синдром Поттер).

- Зовнішні - сприяють розвитку порушень кровопостачання плоду, утворення складок амніотического мішка (амніотические зрощення - тяжі Симонара), результатом чого може стати гіпоплазія кінцівок або поперечні ампутації (амніотические перетяжки).

Однією з нагальних проблем педіатрії, клінічної генетики та медицини в цілому є реєстрація ВВР, моніторинг їх частоти, що дозволяють визначити генетичні та тератогенні

фактори дизморфогенеза. Згідно з рекомендаціями міжнародних комітетів, всі ВВР, які

потенційно можуть бути виявлені, повинні бути виявлені, оскільки тільки такий підхід

дозволяє виявити зв'язок зміни екології з динамікою частоти ВВР. У більшості

моніторингових систем в обов'язковому порядку проводяться облік та реєстрація 19 нозологічних вад розвитку, а також синдром Дауна і комплекс множинних вад розвитку (МВІР).

Вибір цих певних нозологічних форм обумовлений, по-перше, відносною

однозначністю діагностики, по-друге, тим, що всі вони діагностуються за час знаходження

дитини в пологовому будинку, що має сприяти оперативності прийнятих рішень при збільшенні частоти конкретних ВВР у регіоні. При реєстрації вад може виникнути ряд діагностичних складнощів:

- * Фенотипічне схожість вад, що мають різні причини.
- * Диференціальна діагностика вад, які зачіпають близькі анатомічні області.
- * Диференціальна діагностика ізольованих і синдромальних ВВР.
- * Диференціальна діагностика первинних і вторинних ВВР.
- * Проблема оцінки мікроформ вад, які не повинні враховуватися в якості ВВР.

Агенезія та інші редукційні дефекти нирки

Агенезією та інші редукційні ДЕФЕКТИ НИРКИ, агенезія СЕЧОВОДУ - це аномалії розвитку органів сечовиділення. В ембріональному періоді нирка (разом з нею і сечоводи) зазнають 3 фази розвитку:

- 1) пронефрос (переднирка);
- 2) мезонефрос (первинна нирка);
- 3) метанефрос (остаточна нирка).

Екскреторна частина нирки - сечоводи, миски, чашечки, збірні каналці - утворюється з протоки мезонефро-са (вольфов протока). Секреторна частина нирки - клубочки, звіті каналці - формується з власне ниркової мета-нефрогенної тканини. Внаслідок порушення процесу ембріонального розвитку виникають різні форми ниркових аномалій: агенезія та аплазія (відсутність закладки органу), подвоєння нирки (надлишкова закладка), всі види дистоній (неправильного положення) і зрощень, кістозні ураження нирок, зумовлені порушенням процесу злиття секреторної і екскреторної частин нирки і т. д. Аплазія і агенезія (вроджена відсутність нирки) належать до рідкісних аномалій. Вони виникають внаслідок порушення процесу закладки ниркової тканини. Коли одночасно порушується закладка метанефрогенної тканини і вольфова протоки, має місце агенезія (аплазія) нирки, що супроводжується відсутністю сечоводу. У випадках, коли відбулося порушення закладки лише власне ниркової тканини при збереженому вольфова протоці, аплазія нирки не супроводжується повною відсутністю відповідного їй сечоводу, останній зберігається на більшому або меншому протязі і закінчується сліпо, нерідко має місце часткова атрезія сечоводу.

Нерідко відсутність однієї нирки не має жодних симптомів, лише будь-яке захворювання або пошкодження єдиною (солі-тарної) нирки призводить до дуже серйозних наслідків, аж до гострої ниркової недостатності. Двостороння аплазія (агенезія) нирок є несумісною з життям аномалією.

Діагностування не викликає великих труднощів. Провідна роль у діагностиці належить ультразвуковому і рентгенологічному методів, при яких виявляється відсутність нирки. При підозрі на аплазію нирки і сечоводу доцільно провести екскреторну урографію на тлі забрюшинно введеного кисню. При цьому солітарна (єдина) нирка буває компенсаторно гіпертрофована, з хворої ж боку відсутні контури і функція нирки. Цітоскопічна картина варіюється в залежності від наявності або відсутності сечоводу. У першому випадку з боку аплазії є гирлі у вигляді точкового отвору, однак воно не скорочується і не виділяє сечі. У

другому випадку гирлі відсутня повністю і відзначається недорозвинення відповідної половини трикутника Льєтоди. Вирішальне значення в діагностиці аплазії має ниркова ангіографія.

За будь-яких захворюваннях вроджено єдиної нирки необхідні тільки консервативні операції на нирці з наступним застосуванням протизапальних засобів (уросептиків), сечогінних і загальнозміцнюючих препаратів, фітотерапії.)

Синдром Поттера:

Синдром Поттера виникає внаслідок ниркової недостатності, яка призводить до вираженого маловоддя (ангідрамніону), що, в свою чергу, спричинює гіпоплазію легенів і контрактури у плода. Під хворобою Поттера розуміють двобічну агенезію нирок. Ниркова недостатність може розвиватись у плода також внаслідок обструкції сечових шляхів.

Утворення нирок відбувається з проміжної мезодерми послідовно з участю трьох ниркових систем, які поступово регресують (переднирка - *pronephros*, первинна нирка - *mesonephros* і остаточна нирка - *metanephros*), і починається на 4-му тижні розвитку. Першою є переднирка, яка утворюється у шийному відділі зародка і не функціонує. На 5-му тижні виникає первинна нирка, яка утворює мезонефральні, або є мюллерові протоки.

Відросток мюллерових проток - зачаток сечовода - розширюється і розділяється з утворенням сечовивідної системи - трубочок, чашечок, ниркових мисок і сечоводів у чоловіків і жінок. За наявності тестостерону, мезонефральні протоки у чоловіків також дають початок сім'явидним протокам, придаткам яєчка, еякуляторним протокам і сім'яним пухирцям. У жінок ці додаткові протоки дегенерують, за винятком залишкової (рудиментарної) Гартнерової протоки, що може утворювати доброякісні кісти за ходом широкої зв'язки матки. Третя ниркова система - остаточна нирка - також виникає на 5-му тижні гестації і починає функціонувати близько 9-го тижня. Зачаток сечовода з мезонефральних проток контактує з остаточною ниркою - метанефросом - і спонукає його до утворення нефронів. Якщо цей контакт не відбувається, має місце агенезія нирок. Прилегла дорзальна аорта віддає колатералі у метанефрос для завершення розвитку ниркових клубочків.

До 7-го тижня клоака (проксимальна частина алантоїса, що у дистальному кінці контактує з жовтковим мішком) розділяється на 2 частини: урогенітальний синус і аноректальний канал. Протягом цього процесу каудальна (найбільша) частина мезонефральних проток абсорбується. Брунька сечовода вже не є частиною мезонефральної

протоки, а з'єднується безпосередньо з урогенітальним синусом. З урогенітального синуса утворюється сечовий міхур і з зачатків сечовода - сечоводи. Урогенітальний синус продовжується у сечівник каудально й у алантоїс краніально. Після облітерації алантоїса залишається урахус - фіброзний тяж, який пізніше стає медіальною пупковою зв'язкою у дорослих.

Агенезія нирок є тяжкою патологією. За відсутності нирок плід може видаляти продукти метаболізму через плаценту, але це призводить до відсутності навколоплідних вод (агідрамніону). Без амніотичної рідини легені плода не зазнають постійного тиску, що спонукало б їх до розширення і росту. Це спричинює гіпоплазію легенів. Крім того, за відсутності амніотичної рідини плід не має можливості рухатися, що призводить до формування контрактур кінцівок плода. Спроби ввести амніотичну рідину в плодовий міхур при амніоцентезі виявилися безуспішними внаслідок її швидкої абсорбції. Введення постійного катетера в амніотичну порожнину несе високий ризик інфекції. Отже, на сьогодні відсутнє адекватне лікування синдрому Поттера. Але при синдромі Поттера, спричиненому вторинно внаслідок вихідної обструкції сечового міхура, є можливість введення катетера у сечовий міхур або виконання лазерної абляції місця обструкції.

Природжений полікістоз нирок виникає з частотою 1:500-1:5000 новонароджених і успадковується за аутосомно-рецесивним або аутосомно-домінантним типом.

Екстрофія сечового міхура - це дефект вентральної стінки, при якому слизова оболонка сечового міхура залишається оголеною. Це рідкісна аномалія з частотою 1:100 000 новонароджених.

Існують численні аномалії нирок (сідлоподібна нирка, ектопічна нирка, подвоєння сечовода), які залишаються недіагностованими і звичайно не завдають значних проблем.

Гіпоплазія нирки:

Гіпоплазія нирки - це вроджена анатомічна патологія, коли орган за гістологічною структурою вважається нормальною, проте її розміри далекі від меж норми. Крім аномальних розмірів, зменшена нирка нічим не відрізняється від здорового органу і навіть здатна функціонувати в межах своїх мініатюрних розмірів.

На патоанатоміческом розрізі гіпоплазована нирка має звичайні для ниркової тканини коркові, мозкові шари і вузьку тонкостінну артерію. Майже половина дітей з діагностованою гіпоплазією нирок мають і інші аномалії - подвоєння солітарній нирки (єдиної, відносно здоровою), виворіт (екстрофія) сечового міхура, аномальне розташування сечівника (гіпоспадія), звуження ниркової артерії, крипторхізм.

У нефрологічній практиці гіпоплазія нирки підрозділяється на три види:

Гіпоплазія нирки проста, коли в аномальному органі визначається недостатня кількість нефронів і чашок.

Гіпоплазія в поєднанні з оліgoneфронією (двостороння гіпоплазія при малій кількості нефронів, клубочків і збільшенні сполучної тканини, розширеними канальцями).

Гіпоплазія нирки з дисплазією (вади розвитку ниркової тканини - ембріональні клубочки з несформованою мезенхімальною тканиною, часто з зонами хрящової тканини).

Причина гіпоплазії нирки - недостатня маса метанефрогенної бласти при нормальному вродженні і індукує вплив притоки метанефрос. Тому всі нефрони мають нормальну будову і функціонально заможні, але загальна їх кількість менше нормального на 50%. По суті, це мініатюрна норма. Контралатеральна нирка має більшу кількість нефронів. тому сумарна функція звичайно не страждає.

Вважається, що гіпоплазія нирки, як і будь-яка інша гіпоплазія, є пороком внутрішньоутробного розвитку. Порушення внутрішньоутробного формування органу тісно пов'язане із зовнішніми і внутрішніми чинниками, які впливають на організм вагітної жінки. Гіпоплазія нирки, причини якої найчастіше криються в недорозвиненні метанефрогенної бласти, що представляє собою дрібні вузли зі специфічних бластемних клітин, може бути спадковою патологією. Якщо порушено кровопостачання бластемних вузликів, вони не здатні активізувати формування гломерул і ниркових канальців, орган не може розвиватися і здобувати нормальні розміри. Гіпоплазія нирки може бути обумовлена наступними причинами:

Первинним недорозвиненням (гіпогенезом), пов'язаним з генетичною схильністю.

Пієлонефритом, який розвивається внутрішньоутробно або у віці до одного року.

Вторинним запальним процесом у гіпоплазиріваних нирках, які вразливі в сенсі запалення інтерстиціальних тканин.

Внутрішньоутробним тромбозом ниркових вен, що призводить до недорозвинення органу.

Маловоддя, недостатній обсяг навколоплідних вод.

Аномалії положення плода.

Інфекційне захворювання матері - грип, краснуха, токсоплазмоз.

Деякі автори, фахівці з нефропатологіям, вважають, що найчастіше гіпоплазія нирки причини має внутрішньоутробного запального характеру і провокується прихованими патологіями в початках клубочків і ниркових мисок.

Також гіпоплазія може бути спровокована зовнішніми факторами, що впливають на стан здоров'я вагітної жінки, до них належать такі причини:

Іонізуюче опромінення.

Травми, в тому числі удари живота.

Зовнішня гіпертермія - довге перебування жінки під променями палючого сонця, в аномально жарких умовах.

Зловживання алкоголем, хронічний алкоголізм.

Куріння.

За даними аутопсії, гіпоплазія нирки зустрічається в 0,09-0,16% випадків.

Якщо патологія одностороння, а солітарна (єдина відносно здорова) нирка працює нормально, гіпоплазія симптоми може не проявляти протягом усього життя. Якщо ж солітарна нирка не зовсім справляється з подвоєною функцією, гіпоплазована орган може запалюватися, розвивається пієлонефрит з типовою клінічною картиною, властивої цьому захворюванню. Нерідко причиною стійкої артеріальної гіпертензії у дитини є саме гіпоплазія нирки. Хронічна нефропатическій гіпертензія часто призводить до необхідності видалити гіпоплазована нирку, оскільки ренін-залежна форма захворювання не піддається медикаментозному курируванні і набуває злоякісний характер.

Патологія недорозвинення органу може проявляти і більш виражено у клінічному сенсі:

Явне відставання дитини у фізичному і розумовому розвитку.

Блідість шкірних покривів, одутлість обличчя і кінцівок.

Хронічна діарея.

Субфебрильна температура.

Множинні ознаки, схожі з симптомами рахіту - розм'якшення кісткової тканини, характерні виступаючі лобні і тім'яні горби черепа, плоский потилицю, викривлення ніг, здуття живота, облісіння.

Хронічна ниркова недостатність.

Артеріальна гіпертензія.

Постійне подташніваніє, можлива блювота.

Двостороння гіпоплазія має несприятливий прогноз для дітей першого року життя, оскільки обидві органу не здатні функціонувати і не підлягають трансплантації.

Одностороння гіпоплазія нирки рідко виявляє себе специфічною симптоматикою і виявляється випадковим чином при диспансеризації або комплексному обстеженні з приводу зовсім іншого захворювання.

Гіпоплазія правої нирки

Гіпоплазія правої нирки практично нічим не відрізняється від гіпоплазії лівої нирки,

принаймні, ні в клінічному сенсі, ні в функціональному ці дві аномалії не відрізняються. Гіпоплазія правої нирки може діагностуватися як випадковим чином, так і на внутрішньоутробному етапі розвитку плоду або при первинному огляді новонародженого малюка. Диференціація гіпоплазована органу утруднена, так як гіпоплазія на ехографії надзвичайно схожа з іншою патологією - зморщеного органу, дисплазією, що є окремим захворюванням. Недостатня кількість ниркових клубочків і чашок - це єдина відмінність аномальної нирки від цілком здорової, структура і функціональні можливості недорозвиненого органу зберігаються. Недостатність гіпоплазована нирки компенсується солітарній, тобто тієї ниркою, яка залишається відносно здоровою. Гіпоплазія правої нирки позначає деяку гіпертрофованість лівої нирки, яка збільшується, намагаючись виконати додаткову роботу. Анатомічно права нирка повинна бути розташована трохи нижче лівої, оскільки стикається з досить великим правостороннім органом - печінкою. Помічено, що гіпоплазія правої нирки найчастіше зустрічається у осіб жіночої статі, що ймовірніше за все обумовлено анатомічними особливостями будови жіночого тіла. Гіпоплазія правої нирки, як правило, не вимагає спеціальної терапії за умови нормальної компенсаторної роботи лівої нирки. Якщо не виявляються фізіологічні відхилення, крім гіпоплазії, немає інфекції сечовивідної системи, немає нефропатії, відсутня сечовий рефлюкс (заброс сечі), лікування не потрібне. Зрозуміло, якщо виявлена гіпоплазія правої нирки, ліву потрібно берегти, щоб не допустити її захворювання, що може призвести до обтяженим ускладнень. Регулярні диспансерні огляди, дотримання делікатної дієти без солі, деяке обмеження фізичних навантажень, уникнення переохолодження, вірусів та інфекцій - цілком достатні заходи для повноцінної якісного життя з одного функціонуючої ниркою. Якщо ж розвивається тяжкий стан, що супроводжується нефроптозом єдиного органу, артеріальною гіпертензією або пієлонефритом в гострій формі, можлива нефроектомія.

Гіпоплазія лівої нирки

Анатомічно ліва нирка повинна розташовуватися трохи вище правої, тому гіпоплазія лівої нирки може проявитися більш вираженою в клінічному сенсі симптоматикою.

В якості ознак, що вказують на недорозвинення лівої нирки, можуть стати ниючі болі в попереку. Крім періодичних болів інших ознак, гіпоплазія лівої нирки, як правило, не пред'являє. Часом людина може прожити все життя з гіпоплазована лівою ниркою, навіть не підозрюючи про це, особливо, якщо права нирка повноцінно забезпечує гомеостаз, хоча і гіпертрофована через вікарної (замісної) функції. Слід зазначити, що відсутність патологічної симптоматики при недорозвиненості органу не є гарантією безпеки в майбутньому: будь-яка інфекція, переохолодження, травма можуть спровокувати пієлонефрит, формування стійкої артеріальної гіпертензії та значне зниження активності колатеральної працюючої нирки. Вважається, що гіпоплазія лівої нирки найчастіше визначається як вроджена патологія в осіб чоловічої статі, хоча точної статистичної інформації, підтвердженої міжнародним медичним співтовариством не існує. Слід зазначити, що гіпоплазія лівої нирки, так само як і недорозвинення правої нирки, вивчені недостатньо повно, тому досі є розбіжності у сфері стандартів терапії даної анатомічної патології. Гіпоплазія лівої нирки, за умови нормальної роботи правої, лікування не потребує. Хворий потребує лише в регулярних оглядах, необхідно періодично здавати кров і сечу для лабораторних досліджень і проходити ультразвукове обстеження.

Гіпоплазія нирок у новонароджених

Вроджені аномалії формування органів сечостатевої сфери останнім часом зустрічаються, на жаль, все частіше. Гіпоплазія нирок у новонароджених становить майже 30% всіх виявлених вроджених вад розвитку плоду. Двостороння гіпоплазія нирок у немовлят виявляється в перші дні або місяці життя після народження, оскільки жодна з нирок не спроможна функціонувати нормально. Клінічні ознаки загальної ниркової гіпоплазії такі:

Відставання в розвитку, можлива відсутність вроджених рефлексів (рефлекс опори, захисний рефлекс, рефлекс Галанта, інші).

Нестримне блювання.

Діарея.

Субфебрильна температура тіла.

Явні ознаки рахіту.

Інтотоксикація через отруєння продуктами власного обміну.

Виражена двостороння гіпоплазія нирок у новонароджених характерна швидким розвитком ниркової недостатності, що нерідко призводить до загибелі немовляти в перші дні після пологів. Якщо гіпоплазія зачіпає від одного до трьох сегментів органу, дитина може бути життєздатним, проте у нього розвивається стійка гіпертензія.

Для односторонньої гіпоплазії властива низька концентраційна здатність дієздатного органу, але при проведенні біохімічних аналізів показники крові знаходяться в межах норми. Артеріальна гіпертензія може розвинути в більш пізньому віці, як правило, в пубертатному періоді.

Гіпоплазія нирок у новонароджених - це вроджена аномалія в результаті зовнішнього або внутрішнього впливу на плід. Саме тому майбутнім мамам, вагітним жінкам необхідно не просто засвоїти цю інформацію, але і зробити все можливе, щоб максимально нейтралізувати шкідливі фактори, що впливають на стан плода.

Гіпоплазія нирки у дитини

Гіпоплазія нирки у дитини віком від одного року і більше може не проявлятися тривалий час і виявляється при обстеженні з приводу гострої форми пієлонефриту або стійкого підвищення артеріального тиску. Також підставою для комплексного нефрологічного обстеження може бути тривала піурія (гній в сечі) або гематурія (кров у сечі). Батьків повинні насторожити наступні прояви, можливо вказують на патологічний стан нирок дитини:

Дизурія - затримка сечі, поліурія (рясне сечовипускання) або прискорене сечовипускання з малими порціями сечі.

Хворобливе сечовипускання.

Енурез.

Судомний синдром.

Зміна кольору і структури сечі.

Скарги на біль внизу живота або на біль в області попереку.

Набряклість обличчя і кінцівок (пастозність).

Періодичне підвищення артеріального тиску.

Постійна спрага.

Відставання у фізичному розвитку, слабкість.

Гіпоплазія нирки у дитини клінічно може проявлятися наступними ознаками:

Сухість шкірних покривів.

Блідий, землистий колір шкіри.

Набряклість обличчя в преорбітальній зоні (навколо очей).

Поширена набряклість - кінцівки, тулуб.

Стійка гіпертензія і головний біль.

Патологічний генералізований набряк - anasarca (набряк міжм'язової тканини і клітковини), характерний для нефротичного синдрому.

Піурія, гематурія.

У хлопчиків - крипторхізм (неопущення яєчка в мошонку).

Гіпоплазія нирки у дитини досить докладно описана шведським урологом Ask-Urmark як сегментарна вроджена патологія органу, при якій гіпоплазована паренхіматозні ділянки органу поєднуються з недорозвиненням артеріальних ниркових гілок. На думку шведського лікаря подібна патологія найчастіше «стартує» клінічними симптомами у віці від 4 до 12 років у вигляді гіпертензії, видимих на дослідженні змін судин очного дня, нестримної жагою (полідипсією).

Вроджена аномалія найчастіше визначається при диспансеризації з приводу оформлення дитини в дитячий сад або школу, рідше при обстеженні з приводу наявних захворювань, не пов'язаних з нирками.

Діагностика гіпоплазії нирки

Диференціальна діагностика гіпоплазії нирки проводиться з дисплазією нирки і зморщеною ниркою. Доказом гіпоплазії служить нормальну будову ниркових судин, чашково-мискової системи, сечоводу, що раніше могло бути встановлено при екскреторній урографії, ретроградної уретеропієлографії, ниркової ангиографії, динамічної нефросцинтиграфії. В даний час досить проведення МРТ або МСКТ, при необхідності - в поєднанні з динамічною нефросцинтиграфії. У клінічному плані при цьому пороці велике значення має стан контралатеральної нирки, оскільки її захворювання або травма може призвести до ниркової недостатності.

Диспластична нирка або істинна гіпоплазія нирки характеризується зменшенням цього органу при загальному недорозвитку її структури, судин і даний вид аномалії може бути двостороннім. Причиною виникнення дисплазії нирки служить недостатня індукція протоки метанефрос на диференціювання метанефрогеїної бластими після їх злиття. Клінічно найбільш часто цей порок розвитку нирки проявляється артеріальною гіпертензією і симптомами хронічного пієлонефриту що пов'язано з аномальною будовою як внутрішньої судинної мережі, магістральних судин, так і чашково-мискової системи. Для двостороннього процесу характерна ниркова недостатність. Диференціальну діагностику диспластичної нирки проводять з карликовою і зморщеною ниркою.

Лікування гіпоплазії нирки

Якщо причина артеріальної гіпертензії полягає в дисплазії нирки або на тлі даної аномалії діагностують пієлонефрит, то показано наступне лікування гіпоплазії нирки - нефректомія.

Недорозвинення однієї або двох нирок є складною патологією, в силу пізнього виявлення та діагностування. Гіпоплазія нирки лікування припускає варіативної, залежне від виду гіпоплазії і від стану солітарній, працюючої нирки. Якщо аномалія визначається в ранньому віці і діагностується як двостороння гіпоплазія, можуть робитися спроби відновлення і корекції водно-електролітичного балансу, нейтралізації азотемії (інтоксикація крові азотистими продуктами). Однак при вираженій двосторонньої гіпоплазії найчастіше дитина гине від уремії та серцевої недостатності (декомпенсації). Прогноз, як правило, несприятливий, діти з такою важкою патологією живуть від 8 до 15 років.

Тактика лікування односторонньої гіпоплазії розробляється з урахуванням індивідуальних особливостей стану здоров'я пацієнта. Найчастіше терапевтичні заходи схожі з лікуванням хворих, що мають одну нирку.

Якщо колатеральна нирка виконує подвоєну функцію в повному обсязі, спеціального лікування не потрібно. Терапевтичні дії можливі лише при підозрі на пієлонефрит гіпоплазована нирки. Деякі фахівці рекомендують проводити нефректомія недорозвиненого органу, навіть, якщо колатеральна нирка здорова. Пояснюється це тим, що недорозвинений орган є потенційно небезпечним вогнищем в інфекційному і імунному сенсі і може впливати на здорову нирку.

Також гіпоплазія нирки лікування передбачає і в разі стійкої гіпертензії, яка не піддається стандартної медикаментозної терапії. Видалення гіпоплазована нирки, як правило, показано пацієнтам дорослого віку. Діти, у яких гіпоплазована нирка здатна працювати хоча б на 30% належного обсягу, показаний диспансерний облік, спостереження,

регулярні обстеження і симптоматичне лікування при підозрі на найменші функціональні відхилення.

Якщо виявлена важка двостороння гіпоплазія нирки, лікування повинно бути хірургічним, зазвичай видаляються обидві аномальні нирки. Пацієнт переводиться на гемодіаліз і йому проводиться трансплантація донорської нирки.

Кістозна хвороба нирок:

Терміном «кістозні хвороби нирок» об'єднують групу ниркових захворювань різної причини, визначальна ознака яких - наявність у нирках кіст.

Кісти нирок являють собою наповнені рідиною розширені сегменти нефрону або збиральної трубки різної величини, вистелені одним шаром зміненого канальцевого епітелію. Рідина в кістах, як правило, повідомляється з канальцевим вмістом, ряд кіст може мати сполучення з кровоносними судинами нирок і рідко - з вмістом ниркової миски.

Кісти можуть виявлятися повсюдно: у кірковій і мозковій шарі нирок, в області мисок нирок і окололоханочной області, рідше - на полюсах нирки. Розмір кіст і кількість рідини в них можуть широко варіювати: малі кісти (менше 2 мм в діаметрі) містять, як правило, не більше 3 мл, в той час як у великих кістах можуть бути літри вмісту. Кісти в нирках можуть мати як однаковий розмір (при полікістозі дітей), так і істотно відрізнятися за формою і розміром (при полікістозі дорослих); бути одиничними (солітарні) або множинними, розташовуватися в одній або обох нирках.

Важливо підкреслити, що в нирках кісти співіснують з ділянками незміненої паренхіми. У міру прогресування хвороби, як правило, кількість кіст зростає, збільшується їх розмір, а маса збереженою ниркової паренхіми зменшується. Саме останній фактор - кількість неушкодженої тканини - і визначає функціональний стан нирок.

Класифікація кістозних хвороб нирок

Полікістозні хвороби.

-Аутосомно-домінантна поликистозная хвороба нирок.

-Аутосомно-рецесивний поликистозная хвороба нирок.

-Придбані кістозні хвороби нирок (при азотемії, хронічному лікуванні гемодіалізом).

- Кістозні хвороби мозкової речовини нирок.
- Нефронофтиз (уремическая медулярная кістозна хвороба).

-Губчаста медулярная хвороба.

-Прості кісти (одиничні і множинні).

-Різноманітні паренхіматозні і непаренхіматозних ниркові кісти

Вроджені порушення проходження ниркової миски и вроджені порушення сечівника:



Вади розвитку сечоводів складають 22-25% всіх аномалій сечової системи і 4,2-5% поразок сечових органів. Деякі з цих аномалій виявляються випадково. Інші - можуть викликати важкі розлади функції нирок, сприяючи стазу сечі і фіксації інфекції в нирках.

Численні аномалії кількості, форми, розташування і будови сечоводу призводять до порушення відтоку сечі з нирки. Уродинаміки порушується не тільки при наявності анатомічно виражених перешкод, а практично при всіх вадах розвитку верхніх сечових шляхів, навіть при непомітних перешкоди до відтоку сечі. Найчастіше спостерігається вроджене розширення або звуження сечоводу.

Аномалії сечоводів часто бувають множинними, двосторонніми, призводять до змін у паренхімі нирок. Чим важче аномалія, тим раніше вона проявляється і діагностується.

Всі вади розвитку сечоводів призводять до порушення функції нирок, зокрема уродинаміки. Будь-які порушення у формуванні сечовідного паростка проявляються у морфогенез ниркової паренхіми, оскільки повноцінний нефрон може сформуватися тільки за умови нормального розвитку як метанефрогенної бластеми, так і дистальних частин збірних ниркових трубочок, чашок, мисок та інше. Аномалії кількості сечоводу і ниркової миски поєднуються з аномаліями паренхіми нирки.

Відповідно до загальноприйнятої класифікації, аномалії сечоводів розподіляють на такі групи:

- аномалії кількості - аплазія, подвоєння, потроєння (повне або неповне) і т.д.;
- аномалії структури - гіпоплазія, звуження (стриктура), клапан, дивертикул, уретероцеле, нервово-м'язова дисплазія, а також ахалазія, мегауретер, гідроуретеронефроз;
- аномалії форми - кільцеподібний, штопороподібних сечовід;
- аномалії розташування-ретрокавальній сечовід, ретроліакальний сечовід, ектопія отвори сечоводу.

Клінічні прояви різних аномалій сечоводу залежать не стільки від його морфологічної характеристики, скільки від обумовлених порушеннями розвитку ускладнень. Основними ускладненнями є запальні захворювання, гідронефроз, утворення каменів, нефрогенна гіпертензія, які частіше виникають на тлі пієлонефриту. Інфекція при аномаліях сечоводу частіше приєднується в ранньому дитячому віці. Перебіг її може бути активним, або з

латентними періодами, періодичними загостреннями. Найчастіше інфекційний процес має циклічний характер у зв'язку з інтеркурентних захворюваннями або з підвищеним навантаженням на організм (роки інтенсивного зростання, статеве дозрівання, вагітність). У рідкісних випадках, навіть виражені аномалії, тривалий час не супроводжуються ускладненнями і інфекція проявляється лише в зрілому віці.

Аномалії сечоводу часто зумовлюють розвиток гідронефрозу або уретерогідронефрозу. Залежно від ступеня порушення прохідності сечоводу та рівня обструкції спостерігається втрата функції або її компенсація за рахунок гіпертрофії і підвищення скорочувальної здатності сечоводу у відділах, розташованих вище рівня аномалії. Часто у хворих розвивається прогресуючий гідронефроз, який призводить до недостатності нирок.

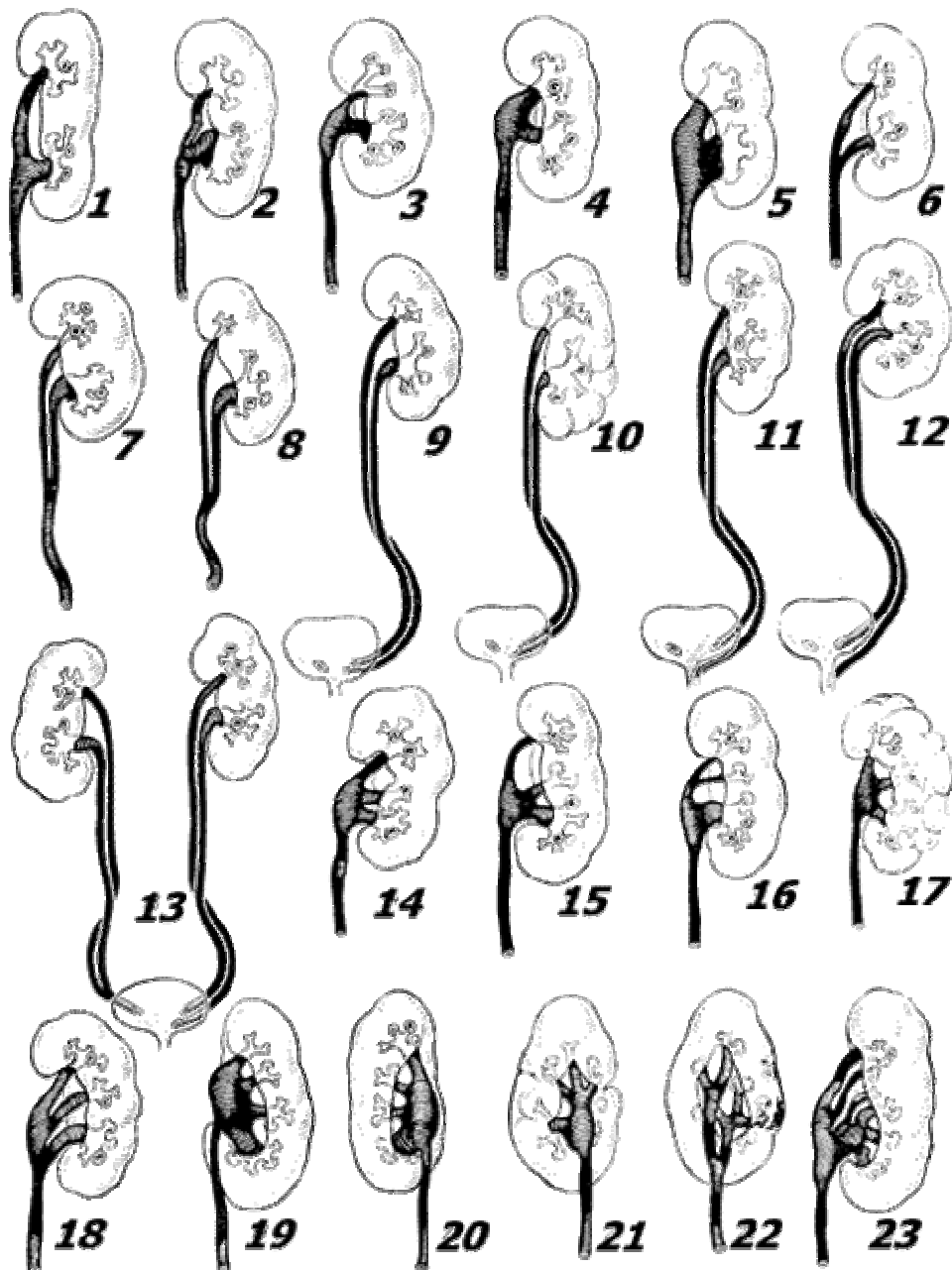
Якщо відтік сечі порушується в нижче розташованих відділах сечових шляхів, процеси компенсації тривають довше і гідронефроз прогресує повільніше. Певну роль, крім гіпертрофії стінки сечоводу над перешкодою, грає і збільшення поля реабсорбції, яке не обмежується рефлюксами на рівні нирки, а виявляється протягом усього сечоводу.

У разі численних аномалій сечоводу дуже рідко обмежуються консервативними заходами. Загроза загибелі нирок змушує вдаватися до хірургічних втручань, наслідки якого залежать від віку дитини. Чим раніше провести операцію, тим більше надії на функціональну компенсацію нирок, більш сприятливий прогноз при поєднанні з лікуванням антибактеріальними засобами, дозволяє досягти клініко-лабораторної ремісії запального процесу лише в 50% дітей. Це пояснюється тим, що більшість аномалій, окрім розладів уродинаміки, що супроводжуються неправильним формуванням ниркової тканини і незрілістю імунної системи. Після відновлення уродинаміки ці зміни залишаються безпосередньою причиною підтримки запального процесу.

У діагностиці основних вад розвитку сечоводів основну роль грають урорентгенологічні методи - варіанти видільної урографії. Порівняно рідко застосовують висхідну пієлографію. Це дослідження виконують лише в тих випадках, коли аномалія сечоводу обумовлює повну втрату функції нирок.

Певне значення має цистоскопія, яка дозволяє визначити місце розташування гирла сечоводу, його скоротливість, форму, довжину. Унутрипузирна частини. Висока частота міхурово-сечовідного рефлюксу при всіх аномаліях сечоводу дозволяє замінити висхідну пієлографію звичайної мікціонною Цистографією.

Важливу інформацію дають методи, засновані на можливостях телевізійного спостереження та відеозапису скорочення сечоводів при видільної урографії. Ниркова ангіографія, фармакодіагностическіе, імунно-морфологічні та цістохіміческіе методи дослідження дозволяють оцінити морфо-функціональний стан ниркової тканини, намітити план лікування хворого, уникнути діагностичних помилок, провести корекцію порушень в операції, контролювати подальший перебіг захворювання і прогнозувати можливі наслідки.



АНОМАЛІЇ КІЛЬКОСТІ

Аплазія (агенезія) сечоводу зустрічається дуже рідко і становить 0,2% аномалій нирок і сечових шляхів. Двостороння аномалія зазвичай поєднується з двосторонньою агенезією нирок, рідше з двосторонньою Мультікістозная ниркою. Ця аномалія не має клінічного значення, оскільки несумісна з життям.

Одностороння аплазія сечоводу також є складовим елементом ниркової аплазії і результатом відсутності сечовідного паростка. Іноді сечовід виявляють у вигляді тонкого фіброзного тяжа або відростка, який закінчується сліпо.

Діагностика аплазії сечоводу ґрунтується на даних екскреторної урографії, яка дозволяє встановити відсутність функції однієї з нирок. При цистоскопії виявляють гіпоплазію або повна відсутність половини сечоміхурового про трикутника. Отвір сечоводу може розташовуватися на звичайному місці, але бути звуженим. При тривалому спостереженні можна виявити відсутність його скорочень. Іноді отвір має вигляд сліпого

поглиблення, що визначається при введенні катетера, або сліпо закінчується на будь-якому рівні. У цих випадках досить інформативною є цистографія. При рудиментарному отворі сечоводу рекомендується проводити ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію.

Потреба в лікуванні виникає лише при сліпому закінченні сечоводу, оскільки ця аномалія може викликати запальний процес, іноді з нагноєнням (емпієма), освітою каменю. У разі рубцювання, периферичного отвори сечоводу утворюється замкнута порожнина, що нагадує кісту або пухлина черевної порожнини.

Такі ускладнення проявляються больовим синдромом у відповідній пахової або подложечкової області, дизурією, підвищенням температури тіла за інтермиттуючим типом, явищами хронічної інтоксикації. Сеча містить велику кількість лейкоцитів, протеїну, бактерій. При наявності каменя виявляють макро-або мікрогематурію.

Лікування полягає у видаленні кукси сечоводу.

Подвоєння сечоводу - одна з найчисленніших аномалій (1:140). Вона обумовлена одночасним зростанням двох сечоводів з двох сечовідних паростків нефрогенної бластими або розщепленням єдиного сечовідного паростка. Один з сечоводів може розвиватися нормально, а другий - патологічно. Якщо в каудальному відділі протоки первинної нирки утворюється кілька закладок сечоводу, можливо не тільки подвоєння, а й потроєння морфологічно повноцінних сечоводів. Двом мочеточникам відповідають дві ниркові миски, які є колекторами сечі для різних кінців нирки.

У таких випадках нирки рідко бувають відокремленими. Утворюється третя, додаткова, нирка.

Іноді два сечоводу і більше відходять від балії НЕ подвоєною нирки або проксимальний кінець одного з сечоводів закінчується сліпо. Обидва сечоводу зазвичай проходять в одному фасциальному футлярі.

Спостерігається повне (ureter duplex) і неповне (ureter fissus) подвоєння сечоводів.

При неповному подвоєнні обидва сечоводу відходять від ниркової миски вниз до сечового міхура і на різній відстані від неї зливаються в один. При цьому в сечовому міхурі проявляється один отвір - розщеплений сечовід. Іноді сечоводи зливаються біля сечового міхура, внутрішньопухирно (інтрамурально) або навіть в області отвори. Один з сечоводів впадає в інший під гострим кутом.

Як правило, довжина обох сечоводів від мисково-сечовідного сегмента до місця злиття різна і ділянки обох сечоводів над ним знаходяться в різних фазах перистальтики. При неповному подвоєнні розщеплення спостерігається переважно у верхній третині сечоводу, рідше - в середній, а в 1/3 хворих - у нижній.

Подвоєння сечоводу - як повне, так і неповне, частіше буває одностороннім. Локалізується по обидві сторони з однаковою частотою.

При повному подвоєнні обидва сечоводу йдуть окремо до сечового міхура. Вони тісно примикають стінками, за законом Вейгерта-Мейєра перекрещуються в проксимальних і дистальних відділах і відкриваються двома отворами на відповідній половині сечоміхурового трикутника (один над іншим або поруч), якщо немає ектопії одного з них. У

сечовому міхурі отвори сечоводу верхньої балії майже завжди містяться нижче отвори сечоводу нижній балії.

Міхурово-сечовідний рефлюкс частіше спостерігається при повному подвоєнні сечоводів. Це обумовлено коротким внутрішньоміхуровому відділом того сечоводу, який відкривається проксимальніше. Зрідка спостерігається сліпе закінчення одного з подвоєних сечоводів. Аномалія проявляється болем у подложечкової області та симптомами запального процесу.

Подвоєння сечоводів часто поєднується з іншими вадами розвитку: відсутністю обох або одного сечовідних отворів, звуженням (стриктурую сечоводу, уретероцеле, ектопією отвори одного з сечоводів (частіше нижнього), сегментарної або поширеною дисплазією нейром'язових елементів сечоводів, аберантними судинами, спайками, фіброзними тяжами і т. п..

При подвоєному сечоводі характерних симптомів не набувається. Довгий час аномалія має безсимптомний перебіг. Клінічні прояви виникають при появі ускладнень. Симптоматика визначається характером і стадією ускладнення або поєднаними аномаліями.

Основним методом діагностики є екскреторна урографія. При зниженні функції однієї з половин подвоєною нирки потрібну інформацію можна отримати за допомогою інфузійної пієлографії, використовуючи відстрочені знімки. До рентгенологічних ознак подвоєння сечоводу належать: відсутність верхніх чашок в нижній балії; зміщення нижньої балії вниз, назовні або ротація навколо поздовжньої осі; деформація вище розташованих чашок; наявність великої "німий" зони між краєм миски та кінцем нирки; виникнення тубулярних лоханочно-ниркових рефлюксів в зоні верхніх чашок; наявність двох ниркових мисок або двох сечоводів.

Цистоскопія дозволяє виявити повне подвоєння сечоводу, якщо обидва отвори його відкриваються в сечовий міхур. Поєднання цистоскопії з внутрішньовенним введенням індигокарміну дозволяє визначити функціональну цінність верхньої та нижньої нирок. За допомогою мікціонного серійної цистографії виявляють міхурово-сечовідний рефлюкс.

Лікування. Якщо подвоєння сечоводів виявлені випадково і аномалія не викликає помітних порушень уродинаміки, діти лікування не вимагають. Вони підлягають спостереженню у педіатра за місцем проживання. При появі будь-яких скарг потрібна консультація уролога. У тому випадку, коли подвоєння сечоводів ускладнюється пієлонефритом, а при урорентгенологіческом дослідженні виявити значних порушень уродинаміки не вдається, дітям слід призначити консервативне протизапальне лікування, стимулюючу, десенсибілізуючу терапію, вжити заходів для підвищення імунологічної реактивності. Якщо таке лікування виявилось неефективним, рекомендують операцію.

Хірургічне втручання потрібне за таких ускладнень аномалії, як утворення каменів, уретерогідронефроз однієї або обох частин подвоєною нирки, виражені міхурово-сечоводо і междумочеточниковие рефлюкси, ектопія одного з отворів подвоєного сечоводу, уретероцеле.

Вибір методу лікування залежить від кількох факторів: ступеня ураження сегмента нирки, виду подвоєння сечоводу, характеру змін кінцевої частини сечоводу, наявності рефлюксу в суміжному і контралатеральній сечоводі.

Операція вибору при ектопії отвори додаткового сечоводу, сегментарному гідро-і уретеронефросклерозе, міхурово-сечовідний рефлюкс і невеликому уретероцеле без обструкції і рефлюксу в довколишні сечоводи є гемінефруретеректомія. При великому пузирном або ектопічному уретероцеле видаляють його оболонки, виконуючи гемінефруретеректомію і корекцію отворів суміжного і контралатерального сечоводів. Якщо функції обох сегментів нирки збережена, застосовні органозберігаючі операції - анастомозірованіє сечоводів у верхньому цистоидеи, антірефлюксние операції на двох сечоводах одним блоком.

Для ліквідації міхурово-сечовідного рефлюксу при подвоєнні сечоводів виконують операцію по ПОЛІТАН-Лідбеттер на одному або обох сечоводах. Гемінефруретеректомію доцільно доповнювати антірефлюксной операцією в тих випадках, коли один із сегментів нирки повністю втратив функціональну здатність, а сечовід, який залишився має неповноцінний міхурово-сечовідного отвір.

При повному подвоєнні і міхурово-сечовідний рефлюкс в нижньому сегменті нирки слід застосувати уретероектомію з двох доступів: 1) у попереку для видалення сечоводу і створення піелуретероанастомоза, 2) у надчеревній області для завершення уретероектомії і занурення кукси сечоводу в стінку сечового міхура.

Потроєння сечоводів - дуже рідкісна аномалія. Описані випадки наявності 4, 6, і навіть 12 сечоводів.

Клінічні прояви, діагностика та лікування цієї аномалії такі ж, як і при подвоєнні верхніх сечових шляхів. У неускладнених випадках аномалія не діагностується. Клінічно проявляється у разі приєднання запального процесу, уретерогідронефрозу або утворення каменів, а також при ектопії одного з отворів сечоводу.

АНОМАЛІЇ СТРУКТУРИ І ФОРМИ

Гіпоплазія сечоводу поєднується з гіпоплазією відповідної нирки або її половини (при подвоєнні), Мультікістозная дисплазією нирки. Сечовід має вигляд тонкої трубки з різко зменшеним діаметром. Він може бути облітерірован на деяких ділянках. Найчастіше просвіт сечоводу збережений. Стінка його тонка за рахунок недорозвинення м'язових волокон, перистальтика різко ослаблена.

Цей порок розвитку часто поєднується з міхурово-сечовідний рефлюкс. Клінічні прояви гіпоплазії сечоводу обумовлені супутніми аномаліями нирок.

Діагностика аномалії ґрунтується на даних екскреторної урографії і інфузійної її модифікації, оскільки гіпоплазовані сечовід відходить від миски функціонуючої нирки, функція її зазвичай значно знижена і добитися чіткого зображення сечових шляхів можна тільки на відстрочених знімках.

Остаточний діагноз можна встановити за допомогою ретроградної пієлографії, якщо вдасться ввести в сечовід катетер, або при цистографії, коли вада розвитку ускладнюється міхурово-мискової рефлюксом.

Лікування залежить від стану відповідної нирки. При проведенні нефректомії одночасно видаляють і сечовід. Облітерація сечоводу на різних рівнях або сліпе закінчення

його при аплазії, ускладнення запальним процесом у дивертикулообразном освіті є показаннями до уретероектомії і видалення нефунціоніруючої нирки.

Звуження (стриктура) сечоводу спостерігається у 0,5-0,7% дітей. Найчастіше аномалія локалізується в міхурово-сечоводі сегмента, потім у лоханочно-сечовідному, але може спостерігатися в будь-якій ділянці сечоводу.

Звуження сечоводу може бути одно-і двостороннім, одиничним і множинним. У більшості випадків воно відноситься до вродженої патології, але буває і набутих (в результаті травм, пошкодження при інструментальних дослідженнях, пролежнів або запаленні при тривалому знаходженні каменю в сечоводі). Звуження може розвинути після операції на сечоводі. Якщо в анамнезі не було жодної з цих причин, можна вважати, що звуження має вроджений характер. Вроджені та набуті звуження клінічно і гістологічно невиразні.

Вище звуження сечоводу і чашково-лоханочная система розширюється за рахунок постійного підвищення тиску і застою сечі. Якщо перешкода локалізується в мисково-сечоводі сегменті, розвивається гідронефроз. При розташуванні звуження в передміхурової (юкставезікальном) частини або в середній третині сечоводу він значно розширюється і подовжується вище місця перешкоди. Сечовід стає довгим, звивистим, з товщиною може дорівнювати товстій кишці. У дітей молодшого віку з астеничним будовою тіла і зниженим тонусом м'язів такі сечоводи можна пропальпувати через передню черевну стінку. Нерідко цю патологію приймають за мегауретер.

Клінічна картина обумовлена порушенням прохідності сечоводу, розвитку гідронефрозу або уретерогідронефрозу, приєднанням інфекції.

Основним методом діагностики звуження сечоводу є екскреторна урографія.

Лікування хірургічне, обсяг його залежить від стану верхніх сечових шляхів і локалізації звуження. Полягає у видаленні звуженої частини сечоводу і відновлення його прохідності, пересадці сечоводу в сечовий міхур, частковому або повному заміщенні сегментом кишки. При загибелі ниркової паренхіми показана нефруретеректомія.

Клапан сечоводу являє собою вроджену поперечну складку слизової оболонки, яка містить циркулярні м'язові волокна.

До появи уретерогідронефрозу і приєднання інфекції аномалія клінічно нічим себе не проявляє. Запальний процес в ураженій і контралатеральній нирках рано ускладнюється перешкодою (обструкцією) на будь-якому рівні сечоводу. Це пояснюється підвищенням тиску в нирковій мисці, венозним і лімфатичним стазом, ішемією ниркової паренхіми.

Діагноз встановлюють на підставі даних екскреторної урографії, ретроградної пієлографії. Ниркова артеріографія дозволяє визначити стадію гідронефрозу, але не з'ясує причину обструкції у сечоводі. Радіонуклідні методи (сканування, ренографія) дають інформацію про кількість збереженої ниркової паренхіми. Нерідко вид аномалії уточнюють лише під час операції. Якщо гідронефроз обумовлює різке розширення порожнин нирки і майже повну загибель її паренхіми, для диференціальної діагностики його з кістозним одностороннім ураженням нирки застосовують антеградно черезшкірну пункційну пієлографія.

Лікування полягає у видаленні (резекції) ураженої ділянки і відновленні прохідності сечоводу шляхом зшивання його кінців. Якщо клапан поміщається в тазовій частині сечоводу, то після його видалення за показаннями пересаджують сечовід в сечовий міхур або виконують його пластику методом Боарі.

Нефректомію і уретеректомію при звуженні і клапані сечоводу виконують тільки коли паренхіма нирки перетворилася на тонкостінний мішок або коли гідронефроз в результаті інфікування ускладнився піонефрозом. В інших випадках показання до нефректомії слід різко обмежити.

Дивертикул сечоводу як вроджена патологія спостерігається дуже рідко. Це довге кулясте утворення, яке з'єднується з просвітом сечоводу. Стінки його мають всі ті верстви, що і стінки сечоводу. Дивертикул розвивається як додатковий сечовідний зачаток. У більшості випадків він формується в нижній третині сечоводу. Локалізується частіше зліва і дуже рідко - з обох сторін.

Природжений дивертикул сечоводу зазвичай невеликий і не викликає ніяких розладів. Іноді він досягає великих розмірів, стискає сечовід, викликаючи уретерогідронефроз, а при інфікуванні - і пионефроз. Частим симптомом є стійка піурія.

Основний метод діагностики цієї аномалії - екскреторна і ретроградна пієлографія. На уретеропієлограмах в нижній третині сечоводу помітне кулясте освіту, один кінець якого закінчується сліпо, а другий поєднується з сечоводом. Іноді це утворення розташоване близько до нирці, і тоді його помилково приймають за додатковий сечовід. У таких випадках уточнити діагноз допомагає екскреторна урографія та ультразвукове та магнітно-резонансне дослідження. На урограммах дивертикул заповнюється рентген-контрастним речовиною лише в нижньому його відділі, а іноді і зовсім не заповнюється.

Лікування полягає у видаленні дивертикула. При уретеропіонефрозе ефективна нефроуретеректомія.

Уретероцеле - кістообразних випинання в сечовий міхур слизової оболонки або всіх шарів стінки Унутрипузирна частини сечоводу. Спостерігається частіше справа, нерідко - з обох сторін. За розмірами уретероцеле буває різним - від декількох міліметрів до декількох сантиметрів у діаметрі. Іноді досягає великих розмірів, заповнює більшу частину сечового міхура, а у жінок може випасти через сечовипускальний канал назовні, симулюючи прізнанкі сечового міхура.

Причиною уретероцеле є звуження отвору сечоводу або зміна його Унутрипузирна частини. У сечоводі над звуженням затримується сеча, висновок якої утруднений. Незадовільно з'єднана з м'язової стінкою слизова оболонка нижнього краю сечоводу під тиском сечі і перистальтичні хвилі сповзає в порожнину сечового міхура, створюючи мішкоподібні випинання. Воно складається з двох шарів слизової оболонки: всередині - слизової сечоводу, зовні - слизової сечового міхура. Нерідко в його порожнині утворюються камені.

Розрізняють такі види уретероцеле: 1) просте; 2) яке випинається в сечівник (у жінок), 3) яке внаслідок ектопії відкривається в сечовипускальний канал, дивертикул сечового Пузиря; 4) яке закінчується сліпо.

Невелике уретероцеле не має клінічних проявів, а велика може викликати дизурию і навіть повну затримку сечі. При тривалому існуванні уретероцеле розвивається розширення сечоводу і ниркової миски з утворенням уретерогідронефрозу і навіть пієлофроза. У таких випадках порушується функція нирок.

Основний метод діагностики уретероцеле - цистоскопія. При дослідженні на місці отвору сечоводу виявляють випинання, яке то зменшується, то збільшується. На цистограмах спостерігається дефект наповнення у вигляді півкільця, що охоплює порожнину рентгеноконтрастної рідини. Екскреторна урографія дозволяє уточнити стан верхніх сечових шляхів і виявити характерні зміни. Для діагностики уретероцеле широко застосовують ехографії. На ехограма уретероцеле є заповнене рідиною об'ємне утворення в проекції сечового міхура, відмежоване від нього тонкою, чітко визначеною мембраною. У багатьох хворих, що страждають уретероцеле, розвивається уретерогідронефроз. Це вдається встановити за допомогою ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії.

Лікування. Виконують трансуретральне розсічення уретероцеле. Якщо уретероцеле велике чи випадає з сечового міхура через сечовипускальний канал, його січуть трансвезікальною і зшивають слизову оболонку сечового міхура зі слизовою сечоводу. При висічених уретероцеле часто порушується замикає апарат (сфінктер) сечоводу, що призводить до рефлюксу і уретерогідронефроз.

При загибелі ниркової паренхіми виконують нефроуретеректомію.

Нервово-м'язова дисплазія сечоводу - двостороннє вроджене звуження отвори і Унутрипузирна частини сечоводу в поєднанні з нервово-м'язовою дисплазією його нижнього третини, що призводить до розширення сечоводу - мегауретера.

Існують дві точки зору щодо етіології та патогенезу цієї аномалії: 1) недостатність розвитку нервово-м'язового апарату сечоводу, 2) наявність функціональних чи органічних перешкод на рівні передміхурової або Унутрипузирна частини сечоводу.

Розрізняють дві форми цієї аномалії: 1) обумовлену механічною перепорою в передміхуровій або Унутрипузирна частини сечоводу, яке утрудняє відтік сечі з тазового цистоидеи, 2) пов'язану з механічним або функціональним порушенням уродинаміки в області отвори сечоводу, шийки сечового міхура або сечівника. Різниця між ними полягає в тому, що друга форма поєднується з міхурово-сечовідний рефлюкс, який і є безпосередньо причиною розширення сечоводу.

Перша стадія нервово-м'язової дисплазії сечоводу (ахалазія) характеризується розширенням його нижнього цистоидеи, друга (мегауретер) - розширенням сечоводу по всій довжині; третя (гідроуретеронефроз) - повним необоротним порушенням уродинаміки та гідронефротической трансформації нирки.

Клінічно аномалія не виявляється. Симптоми її спостерігаються, якщо застій сечі призводить до важким ускладненням - уретерогідронефроз, пієлонефрит, пієлофроз та ін.

Приєднання інфекційного процесу призводить до появи симптомів пієлонефриту. Далі в міру прогресування порушень уродинаміки і деструкції нирки внаслідок пієлонефриту і гідронефрозу приєднуються ознаки хронічної недостатності нирок. Діти повільно ростуть, у них змінюються біохімічні показники крові. Тому симптоми хронічної піурії у дітей, що рецидивує, є показанням для спеціального урологічного дослідження.

Основним методом діагностики аномалії є рентгенологічні дослідження. При цистографії внаслідок неповного скорочення отвори сечоводу можна помітити заповнення рентгеноконтрастною рідиною різко розширеного, нерідко з загинами сечоводу-внаслідок міхурово-сечовідного рефлюксу. Дані екскреторної урографії дозволяють оцінити функцію нирок. За урограмі можна простежити хід сечоводу і визначити ступінь його розширення. На уретеропієлограмах добре помітний звивистий і різко розширений сечовід при порівняно незначній ектопії ниркової миски. Урокімографічне дослідження на тлі рефлюксу дозволяє судити про перистальтику сечоводу.

Лікування тільки хірургічне. Якщо розширення обмежена кінцевим відрізком сечоводу, то перетинають його над перешкодою і виконують реімплантацію в сечовий міхур. Деякі автори доповнюють реімплантацію видаленням більшої частини розширеного сечоводу.

Методи оперативного лікування можна розділити на такі групи: 1) уретероцістостомія з утворенням внутріпузирного "хоботка", 2) уретеронеоцістостомія з підслизовим тунелем; 3) подовження внутріпузирного відділу сечоводу із збереженням його отвору; 4) подовження внутріпузирного відділу сечоводу за рахунок переміщення або пластики його отвори ; 5) створення дуплікатури з розширеного сечоводу, антірефлюксний уретероцістоанастомоз; 6) протезування сечоводу.

Велике значення має боротьба з інфекцією та порушеннями гомеостазу. Антибактеріальну терапію застосовують перед виконанням пластичних операцій, в післяопераційний період з метою санації нирок і сечових шляхів, а при відсутності показань до операції - як самостійний метод.

Операції на сечоводі складні і не завжди ефективні, особливо в пізніх стадіях захворювання.

Кільцеподібний сечовід - рідкісна аномалія, при якій сечовід в середній третині скручений у вигляді кільця. Ембріогенез цієї аномалії, ймовірно, пов'язаний з нездатністю тазового відділу сечоводу обертатися разом з ниркою. Цей порок розвитку не викликає різке порушення уродинаміки, тому клінічні її прояви мізерні. У разі приєднання запалення загин сечоводу стає фіксованим, порушення відтоку сечі починають проявлятися у вигляді ниркової коліки. Патологія може ускладнитися утворенням каменів і уретерогідронефроз.

Для діагностики цієї аномалії застосовують екскреторну урографію з відстроченими знімками. У рідкісних випадках виникає потреба в ретроградній пієлографії.

Лікування. Якщо кільцеподібний сечовід викликає застій сечі, виконують резекцію сечоводу з накладенням анастомозу кінець в кінець.

АНОМАЛІЇ РОЗТАШУВАННЯ

Ретрокавальний сечовід-результат аномалії нижньої порожнистої вени, при якій сечовід у верхній третині спіралеобразно охоплює нижню порожнисту вену, а починаючи із середньої третини, йде у звичному напрямку - в сечовий міхур. Таке незвичайне

розташування сечоводу призводить до порушення відтоку сечі і гидронефротической трансформації.

До розвитку гидронефрозу і приєднання інфекції ретрокавальній сечовід не має клінічних проявів, і його діагностують випадково. Стійка пиурия часто обумовлена хронічним пієлонефритом.

Діагноз встановлюють на підставі даних екскреторної урографії, а при зниженні функції нирки - ретроградної пієлографії. Для уточнення діагнозу іноді вдаються до кавографія в поєднанні з уретеропієлографія.

Лікування цієї аномалії хірургічне - перетину і переміщення сечоводу вперед від порожнистої вени з відновленням його прохідності. При загибелі ниркової паренхіми виконують нефроуретеректомію.

Ретроліакальний сечовід - дуже рідкісна аномалія. Характеризується розташуванням сечоводу за загальної клубової артерією.

Клініка. Діагностика та лікування цієї аномалії такі ж, як і ретрокавального сечоводу.

Ектопія отвори сечоводу - розташування одного або обох отворів сечоводів у нетиповому місці. Ектопірованої отвір зазвичай належить одному з подвоєних сечоводів. У більшості випадків сечовід, який дренирует верхню ниркову балію, відкривається на більш низькому рівні. У дівчаток отвір ектопірованного сечоводу зазвичай відкривається у зводі піхви або інших відділах зовнішніх статевих органів, в сечівнику близько зовнішнього його отвору, в прямій кишці, шийці або тілі матки; у хлопчиків в задній частині сечовипускального каналу, сім'явиносній протоці, насінних бульбашках, промежини, прямій кишці і інш.

Правильно встановити діагноз допомагають екскреторна або інфузійна урографія, цистоскопія, уретеро-і кольпографія. Непрямі відомості про локалізацію ектопірованного отвори сечоводу може дати ретроградна пієлографія, виконана через нормально розташоване отвір. Отримання характерною для подвоєною ниркової миски ретроградної пієлограма (зображення основний балії на стороні аномалії, трохи нижче і латеральніше, ніж на протилежній стороні) дозволяє з великою ймовірністю визначити сторону ектопії отвори сечоводу.

У разі відсутності аномалії нирки локалізацію ектопірованої отвори визначають на підставі різкого зниження функції нирки (за даними інфузійної урографії і сканування) і відсутності (при цистоскопії) в сечовому міхурі з одного боку отвору сечоводу.

Якщо припускають можливість локалізації отвори сечоводу в сім'явиносних шляхах, слід вдатися до везикулографії.

Лікування при ектопії отвори сечоводу - оперативне. За наявності великого отвору без супутнього подвоєння верхніх сечових шляхів показана уретероцістонеостомія. При збереженій функції подвоєною нирки створюють уретероуретроанастомоз або уретеропієлоанастомоз. При різкому зниженні функції відповідної половини нирки ефективна гемінефректомія з уретеректомія. Якщо нирка не функціонує, виконують

нефроуретеректомію. Видалення нирки при ектопії отвори сечоводу проводять строго за показаннями.

Міхурово-сечовідний рефлюкс може бути обумовлений вродженою недостатністю запирабельного апарату отвори сечоводу або порушенням прохідності міхурово-сечовідного сегмента і хронічним запальним процесом.

Існують діаметрально протилежні думки щодо зв'язку рефлюксу з аномаліями міхурово-сечовідного сегмента. Одні автори вважають, що рефлюкс виникає внаслідок хронічної затримки сечі і запального процесу. Інші - що обумовлено порушенням нормального анатомо-фізіологічного стану міхурово-сечовідного сегмента. Частота рефлюксу при подвоєнні сечоводів свідчить про те, що його виникнення обумовлено і тими, і іншими причинами.

Отже, міхурово-сечовідний рефлюкс слід розглядати як стан, що межує з аномаліями сечоводу і сечового міхура. Замикання отвори сечоводу забезпечується при підвищенні внутріпузирного тиску двома факторами: а) косим напрямком сечоводу при проходженні його крізь м'язову стінку сечового міхура і стиснення сечоводу при скороченні м'яза, що виштовхує сечу, б) підслизовим розташуванням кінцевої, Унутрипузирна частини сечоводу, на протязі близько 11 мм. При підвищенні тиску в сечовому міхурі цю ділянку сечоводу притискається до м'язової стінки.

Замикання отвори сечоводу порушується при розташуванні м'язової стінки в перпендикулярному або близькому до нього напрямі, а також при вкороченні підслизової (Унутрипузирна) частини. Такий стан створюється при повному подвоєнні сечоводу, але може відзначитися і без цієї аномалії. У дітей з короткою підслизово розташованою частиною сечоводу до пубертатного періоду може настати матурація її з зникненням рефлюксу. Однак цьому можуть перешкодити інфекція і прогресуюче порушення прохідності міхурово-сечовідного сегмента, про що свідчить зникнення рефлюксу при боротьбі з інфекцією. Фактично створюється замкнене коло: рефлюкс сприяє висхідній інфекції сечових шляхів, а інфекція підтримує рефлюкс. Це коло можна розірвати лише цілеспрямованою антибактеріальною терапією з призначенням великої кількості рідини.

Діагноз встановлюють на підставі результатів цистографії і радіонуклідних методів дослідження. Обов'язково визначають стан міхурово-сечовідного сегмента. При порушенні його прохідності усунути рефлюкс можна тільки після корекції названої аномалії.

Залежно від вираженості закидання рентгеноконтрастної рідини і розширення верхніх сечових шляхів на урограмі можна простежити п'ять ступінь міхурово-сечовідного рефлюксу: I - закидання рентгеноконтрастної речовини в дистальну частину сечоводу; II - заповнення рентгеноконтрастної речовини сечоводу і чашечку-мискової системи; III - помірне розширення сечоводу з пілоектазією і округленням склепін чашечок; IV - виражене розширення і звивистість сечоводу, деформація чашечку-мискової системи; V - гідроуретер і різке стоншення паренхіми нирки.

Лікування. У більшості випадків міхурово-сечовідний рефлюкс у дітей з віком зникає. Це пояснюється завершенням розвитку відповідного відділу сечоводу за рахунок досягнення нею достатньої довжини в підслизовому шарі сечового міхура. Тому якщо вроджена неповноцінність запирабельного апарату сечоводу виражена помірно (I, II, іноді III ступеня), а відповідний процес ще не почався або відбувається доброякісно, доцільно

проводити консервативну терапію (уроангісептіки, зовнішня електростимуляція сечового міхура синусоїдальними або діадинамічними струмами). При її неефективності виконують протирефлюксні операції. Перед цим слід усунути причини обструкції шийки сечового міхура і сечовипускального каналу, якщо вони є. При IV та V ступенях рекомендують резекцію дистального відділу сечоводу з уретероцістоанастомозом.

Діти, які перенесли операцію з приводу міхурово-сечовідного рефлюксу, підлягають спостереженню уролога та нефролога.

VI. План та організаційна структура заняття.

№	Основні етапи заняття, їх функції та зміст	Навчальні цілі в рівнях засвоєння	Методи контролю навчання	Матеріали методичного забезпечення	Розподіл часу (у хвилинах)
1	2	3	4	5	6
I. Підготовчий етап					25 хв.
1	Організаційні заходи				2 хв.
2	Постановка навчальних цілей	II		"Актуальність теми"	3 хв.
3	Контроль вхідного рівня знань, навичок: 1. Основні поняття, термінологія вроджених вад. 2. Еволюція розвитку вроджених вад. 3. Основні вроджених вад сечової системи. 6. Основні методи діагностики вроджених вад сечової системи.	Виявити рівень засвоєння знань про структуру та функції сечової системи на попередньо забезпечуючих дисциплінах	1.Фронтальне експрес - опитування 2. Тестовий контроль	7. Таблиці 8. Тести 9. Схеми	20 хв.
II. Основний етап					120 хв.

1	2	3	4	5	6
	<p>1. Загальну етіологію і патогенез вроджених вад сечової системи;</p> <p>2. Роль ендогенних і екзогенних факторів у розвитку вроджених вад сечової системи;</p> <p>3. Агенезія та інші редукційні дефекти нирки;</p> <p>4. Кистозна хвороба нирок;</p> <p>5. Вроджені порушення проходження ниркової миски і вроджені порушення сечевника;</p> <p>6. Інші вроджені аномалії [вади розвитку] нирки;</p> <p>7. Інші вроджені аномалії [вади розвитку] сечової системи»;</p> <p>8. Основні клінічні прояви вад сечової системи;</p> <p>9. Принципи діагностики та лікування вроджених вад сечової системи.;</p> <p>10. Розпізнавати клінічні прояви вад сечової системи</p> <p>11. Визначати необхідність додаткових обстежень хворого (біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні) при наявності загальних ознак вад сечової системи.</p> <p>12. Знати загальні принципи лікування та профілактики вад сечової системи</p>		<p>Індивідуальне опитування (контрольні питання),</p> <p>2. Професійний тренінг у вирішенні типових задач</p>	<p>12. Таблиці</p> <p>13. Схеми</p> <p>14. Результати обстежень</p> <p>15. Ситуаційні задачі</p> <p>16. Нетипові ситуаційні задачі</p> <p>17. Презентації</p>	
III. Заключний етап					35 хв.
	Контроль та корекція рівня професійних знань, вмінь і навичок		<p>1. Тестування</p> <p>2. Індивідуальне опитування</p>	<p>Схеми</p> <p>Тести</p>	15 хв.
	Підведення підсумків заняття (теоретичного, практичного, організаційного) та заслуховування підготовлених доповідей)			<p>Презентації</p> <p>Аналіз і оцінка результатів роботи</p>	15 хв.

1	2	3	4	5	6
	Домашнє завдання для наступної теми				5 хв.

Питання для самоконтролю

1. Перелічити загальну етіологію і патогенез вроджених вад сечової системи;
2. Озвучити роль ендогенних і екзогенних факторів у розвитку вроджених вад сечової системи;
3. Сформулювати, що таке агенезія та інші редуційні дефекти нирки;
4. Сформулювати, що таке кистозна хвороба нирок;
5. Перелічити вроджені порушення проходження ниркової миски и вроджені порушення сечевника;
6. Перелічити інші вроджені аномалії [вади розвитку] нирки;
7. Перелічити інші вроджені аномалії [вади розвитку] сечової системи»;
8. Перелічити основні клінічні прояви вад сечової системи;
9. Сформулювати принципи діагностики та лікування вроджених вад сечової системи.;

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Для селективної протеїнури характерно:

- А. потеря с мочой альбумина, трансферрина;
- Б. потеря с мочой иммуноглобулина G, альбумина, трансферрина;
- В. потеря свойств гломерулярного фильтра для отрицательно заряженных частиц;
- Г. потеря свойств гломерулярного фильтра для молекул радиуса > 4 нм..

2. Гематурия внепочечного происхождения наблюдается при:

- А. опухоли почки;
- Б. острым гломерулонефрите;
- В. камне мочеточника;
- Г. опухоли предстательной железы;
- Д. цистите;
- Е. инфаркте почки.

3. Глюкозурия почечного происхождения может проявляться при уровне глюкозы в крови:

- А. 4 ммоль/л;

- Б. 6 ммоль/л;
- В. 8 ммоль/л;
- Г. 10 ммоль/л;
- Д. 15 ммоль/л;

Е. всех вышеперечисленных.

4. Белково-эритроцитарная диссоциация это:

- А. большая гематурия при скудной протеинурии;
- Б. большая протеинурия при скудной бактериурии;
- В. большая гематурия и большая протеинурия;
- Г. малая гематурия и малая протеинурия.

5. Развитие отека при нефротическом синдроме связано с:

- А. гиперпротеинурией и гипопроотеинемией, снижением онкотического давления плазмы;
- Б. транскапиллярной утечкой жидкости из плазмы в интерстиций, гиповолемией;
- В. вторичным гиперальдостеронизмом, задержкой Na⁺ и H₂O;
- Г. олигурией, уменьшением клубочковой фильтрации;
- Д. голоданием;
- Е. воспалением;
- Ж. аллергией.

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

1. Який ризик народження хворої дитини в сім'ї, в якій вже є дитина з синдромом Меккеля? Тип успадкування аутосомно-рецесивний

- А. 100%
- Б. 25%
- В. 0%

2. Синдром Вольфа-Хіршорна відноситься до:

- А. Моногенних хвороб
- Б. Хвороб зі спадковою схильністю

В. Хромосомних хвороб

3. Синдром Орбелі відноситься до:

А. Моногенних хвороб

Б. Геномних мутацій

В. Хромосомних хвороб

Г. Мультифакторіальної патології

4. При якому захворюванні зустрічається спадковий хронічний нефрит із глухотою і зоровими розладами?

А. Галактоземії

Б. Синдромі Альпорта

В. Хореї Гентінгтона

Г. Хворобі Тея-Сакса

5. Які генетичні закономірності спостерігаються при синдромі Альпорта?

А. Плейотропія

Б. Пенетрантність

В. Множинний алелізм

Г. Домінування

Д. Експресивність

Ситуаційні задачі.

Задача 1. Жінка, народила сина, у якого спостерігається відставання в рості, метаболічний ацидоз, поліурія і нефролітіаз, аномалії кістяка, розумова відсталість. Який вроджений синдром можна запідозрити в дитини?

А. синдром де Тоні-Дебре-Фанконі

Б. синдром Патау

В. синдром Дауна

Г. синдром Морфана

Задача 2. Визначте час маніфестації синдрому де Тоні-Дебре-Фанконі

А. У періоді новонародженості

Б. У дошкільному віці

В. На 1-2 роках життя

Г. У зрілому віці

Задача 3. Під час обстеження 10-річної дитини було виявлено глюкозурія, поліурія, гіпокаліємія, зниження рівня глюкози в крові, дегідратація. Симптоми якого захворювання проявилися у дитини?

- А. ниркової глюкозурії
- Б. синдром де Тоні-Дебре-Фанконі
- В. синдром Дауна
- Г. синдром Морфана

VII .ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

А) НАВЧАЛЬНА (основна і додаткова):

ОСНОВНА:

5. Медична генетика: Підручник/Под ред. чл.-кор. АМН України, проф. О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: ВСИ"Медицина", 2010. - 550 с.

6. Т.В.Сорокман, В.П.Пішак, І.В.Ластівка, О.П.Волосовець, Р.Є.Булик. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.

ДОДАТКОВА

9. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.

10. С. И. Козлова. Н. С. Демикова. Е. Семанова, О.Е .Блинникова. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.:Практика, 1996. – 410 с.

11. Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Акад. РАМН Ю.Е. Вельтищева, проф. П.А. Темина - М.:Медицина, 1998. – 496 с.

12. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболин Руководство по фармакотерапии и детской хирургии. Клиническая генетика. - М.:Медпрактика-М, 2002. – 232 с.

13. Богатирьова Р.В. Медична гнетика.:Навч.посіб.для студ.вищ. мед.навч.закл.-К.:Арт-Освіта, 2005.-С.110-127.

Б) НАУКОВА

4. В.С. Сухоруков Очерки митохондриальной патологии - М.:Медпрактика-М, 2011. – 287 с.

5. Мітохондріальні хвороби. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Молодан Л.В., Здибська О.П., Гусар В.А.- Харків, ХДМУ- 2005. - 1,5 друкованих аркушів.

6. Wallace C.D., Brown M.D., Lott M.T. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // Gene 238. 1999. P.211-230

для ведення практичного заняття із студентами

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

<i>Учбова дисципліна</i>	Медична генетика
<i>Модуль №1</i>	Медична генетика
<i>Змістовий модуль №5</i>	Профілактика спадкової патології. Медико-генетичне консультування та пренатальна діагностика.
<i>Тема заняття</i>	Профілактика спадкової та вродженої патології. Медико-генетичне консультування. Пренатальна діагностика. Скринуючі програми.
<i>Курс</i>	5
<i>Факультет</i>	Медичний

I. НАУКОВО-МЕТОДИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕМИ: У системі підготовки сучасного лікаря генетика людини є дисципліною, яка формує не тільки теоретичну базу для вивчення медико-біологічних дисциплін, але і сприяє розвитку клінічного мислення. Завдяки бурхливому розвитку генетики людини і клінічної генетики зокрема, її досягнення стали доступними лікарям усіх спеціальностей.

З пацієнтами, які мають спадкову патологію, першими контактують, як правило, не лікарі-генетики, а лікарі інших спеціальностей. Від їх вміння запідозрити спадкове захворювання та вибрати вірну тактику ведення хворого багато в чому залежить доля хворого і усієї його сім'ї. Все це свідчить про важливість вивчення лікарями усіх спеціальностей питань клінічної та лабораторної генетики. Сьогоднішня клінічна генетика - це широкий арсенал діагностичних можливостей, включаючи пренатальну діагностику, для більшості спадкових хвороб, це, в близькому майбутньому - впровадження методів генотерапії або етіологічної корекції спадкової патології.

Під час діагностики вродженої та спадкової патології використовуються як традиційні загально-клінічні методи, які базуються на оцінці закономірностей проявів спадкової патології, так і спеціальних "генетичних" методів.

II. НАВЧАЛЬНА МЕТА:

2.1. Студент повинен знати:

- методи клінічної генетики;
- значення і основи клініко-генеалогічного методу для діагностики спадкової патології,
- область застосування цитогенетичних методу: суть, види та можливості цитогенетичного методу в діагностиці спадкових хвороб;

- показання до застосування цитогенетичного дослідження та додаткових спеціальних методів дослідження;
- роль спадкових та факторів середовища в етіології та патогенезі захворювань людини;
- загальні закономірності етіології та патогенезу спадкових хвороб;
- загальні принципи клінічної діагностики спадкових хвороб, причини походження та діагностичну значимість морфогенетичних варіантів;
- діагностичні можливості генеалогічного аналізу для діагностики спадкової патології;
- причини походження та особливості клінічних проявів хромосомних хвороб і синдромів, загальні принципи їх клінічної діагностики.

2.2. Студент повинен вміти:

- зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію;
- представити родовід в графічному вигляді;
- проаналізувати успадкування захворювання або ознаки хвороби в сім'ї;
- обстежити пробанда і оцінити фенотип та розпізнати загальні прояви спадкової патології;
- проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження спадкових та природжених захворювань;
- виявляти осіб із підвищеним ризиком щодо розвитку хромосомної патології, сформулювати попередній діагноз хромосомної патології і направляти їх на медико-генетичне консультування;
- обстежувати хворого на виявлення хромосомних синдромів, діагностувати хромосомну патологію;
- навести результати клініко-генетичного та лабораторного дослідження у вигляді щоденників та заключення в історії хвороб пацієнта;
- проводити профілактичні заходи, спрямовані на попередження спадкових та хромосомних захворювань.

2.3. Студент повинен опанувати практичними навичками:

- зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію;
- скласти родовід;
- представити родовід в графічному вигляді;
- при обстеженні хворого розпізнавати прояви спадкової патології;
- володіти термінологією при описуванні клінічної картини спадкової патології;
- діагностувати уроджені морфогенетичні варіанти;

- уміти розрахувати генетичний ризик в конкретній ситуації.
- обстежити хворого на виявлення хромосомної патології, розпізнати її прояви, правильно використовувати відповідну термінологію;
- "читати" загальні символи і скорочені терміни для позначення хромосомних аномалій;
- зібрати анамнестичні дані та генеалогічну інформацію;
- проаналізувати ознаки хвороби в сім'ї;
- уміти розрахувати генетичний ризик в конкретній ситуації.

III. ВИХОВНА МЕТА:

- сформувані у студентів основні уявлення про важливість дотримання принципів деонтології та лікарської етики при обстеженні хворої дитини, проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій (з урахуванням характеру захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня його інтелектуального розвитку, рівня культури, вікових особливостей та ін.).

IV. МІЖПРЕДМЕТНА ІНТЕГРАЦІЯ:

Назва попередніх дисципліни	Отримані навички
20. Анатомія 21. Нормальна фізіологія 22. Гістологія 23. Патолофізіологія 24. Загальної гігієни та екології людини 25. Пропедевтика дитячих хвороб	Знати анатомічні особливості плода та дітей раннього віку Фізіологічні особливості дитячого організму. Знати закони Менделя. Спадкові форми патології. Стигми дизембріогенезу. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі. Класифікація хромосомних хвороб. Екзогенні чинники та їх роль у виникненні мутацій при хромосомній патології. Розпізнавати загальні прояви спадкової патології, діагностувати вроджені морфогенетичні варіанти. Зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію, проаналізувати ознаки хвороби в сім'ї.

	<p>Виявляти особливості клінічних проявів хромосомних хвороб.</p> <p>Формулювати діагноз згідно класифікації.</p> <p>Виявляти стигми дизембріогенезу та симптоми хромосомної патології при обстеженні.</p>
--	--

V. ПЛАН ТА ОРГАНІЗАЦІЙНА СТРУКТУРА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ:

N п/п	Основні етапи та їх зміст	Розподіл часу та рівні засвоєння	Види контролю	Навчально- методичне забезпечення
1.	Підготовчий етап:	15%	Фронтальне опитування, тести II-III рівня, задачі II-III рівня, 3-4 хворих стаціонару зі спадковою та хромосомною патологією. Текстові ситуаційні задачі, матеріали загально-клінічних та параклінічних методів обстеження, лікарські засоби. Індивідуальний контроль практичних навичок та результатів курації тематичних хворих. Вирішення клінічних текстових завдань. Набір тестових завдань та еталони відповідей.	Обладнання, підручники, посібники, фотоальбом з клінічними синдромальними формами, методичні рекомендації, результати загально-клінічних та параклінічних методів обстеження
1.1	Організаційні питання	L=II-III		
1.2	Формування мотивації			
1.3	-контроль початкового рівня підготовки (стандартизовані методи контролю)			
2.	<p>Основний етап:</p> <p>Формування професійних вмінь та навичок:</p> <p>а) обстежити хворого на виявлення спадкової та хромосомної патології, розпізнати їх прояви; діагностувати вроджені морфогенетичні варіанти; уміти розрахувати генетичний ризик в конкретній ситуації;</p> <p>б) зібрати анамнестичні дані і генеалогічну інформацію, скласти родовід, представити в графічному вигляді і проаналізувати успадкування захворювання або ознаки</p>	65%		

	<p>хвороби в сім'ї;</p> <p>в)правильно використовувати відповідну термінологію при описанні фенотипу хворого;</p> <p>г)читати загальні символи і скорочені терміни для позначення хромосомних аномалій;</p> <p>д)відбирати з контингенту хворих осіб для проведення спеціальних біохімічних, цитогенетичного та молекулярно-генетичних досліджень;</p> <p>е)обговорення результатів курації;</p> <p>є)вирішення ситуаційних клінічних задач.</p>			
3.	Заключний етап:	20%		
3.1	Контроль кінцевого рівня підготовки	L= II-III		
3.2	Мотивована загальна оцінка навчальної діяльності студента			
3.3	Інформування студентів про тему наступного заняття			

5.2.1. Підготовчий етап:

На початку заняття викладач знайомить студентів з основними завданнями заняття, планом. Для контролю вихідного рівня знань студентів кожному з них пропонується вирішити типові питання з постановкою діагнозу – можна використати ситуаційні клінічні задачі.

5.2.2. Основний етап:

Опитування та клінічне обстеження хворого проводиться студентом разом з викладачем. Для оцінки правильності обстеження постійно залучаються інші студенти.

РЕФЕРАТ.

Діагностика спадкових хвороб двоетапна:

3. Загальне клінічне обстеження хворого, складання та аналіз родоводу, параклінічне обстеження (УЗД, рентгенологічне, ендокринологічне, імунологічне).

4. При підозрі на конкретну спадкову (в т.ч. синдромально) патологію проводять спеціальні генетичні дослідження (цитогенетичний, біохімічний методи, ДНК-діагностика та інш.).

Загально-клінічні методи, які використовуються під час діагностики вродженої і спадкової патології включають:

- характеристику клінічних проявів патології (семіотика) у конкретного про банди;
- використання загальних принципів клінічної діагностики;
- використання традиційних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження пацієнта (клінічний аналіз крові, сечі, біохімія крові, ЕКГ, ЄСГ, УЗО та інш.).

До спеціальних генетичних методів відносяться:

- клініко-генеалогічний метод;
- пошук макро- і мікросимптомів захворювання під час клінічного обстеження;
- синдромологічний підхід в діагностиці;
- спеціальне лабораторне обстеження (цитогенетичне, імуногенетичне, біохімічне, молекулярно-генетичне та інш.).

Не дивлячись на великий спектр спадкових хвороб, більшість із них мають деякі специфічні прояви, які необхідно враховувати в комплексі діагностичної програми.

Клініко-генеалогічний метод. Метод родовідних включає вивчення успадкування захворювання або якоїсь ознаки за родоводом сім'ї. При встановленні генетичної інформації ведеться короткий запис щодо кожного члена роду з фіксацією ступеня його спорідненості з пробандом. В подальшому, використовуючи систему умовних позначень, komponують графічне зображення родоводу.

Метод використовується:

- при з'ясуванні чи є ознака єдиною в сім'ї або є декілька випадків даної патології (сімейний характер);
- при з'ясуванні, чи є захворювання спадковим або фенкопією. *Фенкопія* – захворювання, подібне за клінічними симптомами зі спадковим, але має іншу етіологію. Якщо захворювання передається в ряді поколінь, варто припустити його спадковий характер;
- при визначенні типу успадкування (домінантний, рецесивний, зчеплений зі статтю, успадкування летальних генів, пенетрантність гена);
- при аналізі зчеплення генів та картуванні хромосом;
- при вивченні інтенсивності мутаційного процесу;
- при визначенні механізмів взаємодії генів;
- при визначенні гомо- і гетерозиготності різноманітних членів сім'ї;
- при визначенні можливості генетично зумовлених подій;
- при визначенні ризику народження хворої дитини;
- при виявленні осіб, які потребують медико-генетичного консультування;
- при визначенні клінічного прогнозу для пробанда та його родичів з урахуванням особливостей захворювання та його генетичної характеристики;
- при оцінці експресивності та пенетрантності гена;
- для МГК.

Виділяють три етапи клініко-генеалогічного методу:

1 етап - збір генеалогічної інформації.

Для аналізу повинні бути зібрані відомості не менше, ніж про три покоління (бабуся-дідуся, батько-мати, діти). Особливістю клінічної генетики є те, що об'єктом дослідження є не окремий хворий, а сім'я. Збір відомостей починається з пробанда. *Пробандом* називається людина, яка звернулася до лікаря, частіше - це хворий на спадкове і/або вроджене захворювання. Потім слідує розпитування про сибсів пробанда (діти однієї батьківської пари), найближчих родичів у порядку народження, потім про родичів матері та батька. Слід вказати вік померлих, причини смерті.

У випадку, коли до генетика звертаються сім'ї, які вже мають хвору дитину, таке обстеження називається *ретроспективним*, а пробандом називають хворого. При зборі паспортних даних та анамнезу необхідно звертати увагу на наступне:

15. Прізвище, ім'я та по-батькові батьків. У матері вказують дівоче прізвище. При спорідненому шлюбі підвищений ризик народження дітей із рецесивним захворюванням.

16. Вік пробанда. Спадкові хвороби можуть проявлятися в різному віці. Бажано вказати вік батьків на момент народження пробанда, оскільки з віком матері пов'язана частота хромосомних хвороб, а з віком батька - нові генні домінуючі мутації.

17. Яким за рахунком є пробанд у сім'ї.

18. Національність. Частіше спостерігаються: а) хвороба Тея-Сакса у євреїв-ашкеназі; б) α -таласемія - у греків; в) серпоподібноклітинна анемія - у афроамериканців; д) β -таласемія - у жителів Південно-Східної Азії; е) муковісцидоз - у вихідців із Північної Європи та жителів Півдня України та інші.

19. Місце проживання сім'ї (для виключення ендемічної зони).

20. Місце проживання пращурів по материнській та батьківській лінії (для виключення споріднених шлюбів).

21. Місце роботи батьків та місце проходження служби у збройних силах батька (для виключення впливу мутагенних та тератогенних факторів).

22. Наявність хронічних захворювань у матері (серцево-судинної системи, органів дихання, діабет, епілепсія, ФКУ).

23. Неприятливий акушерський анамнез. Наявність репродуктивних втрат (самовикидні, мертвородження, завмерлі вагітності, первинне непліддя) в анамнезі можуть свідчити про наявність збалансованої хромосомної мутації у батька чи матері.

24. Кількість вагітностей у матері пробанда, уточнити перебіг кожної з них, в якому терміні та з якої причини перервана вагітність.

25. Обтяжений сімейний анамнез. Наявність у сім'ї дітей із спадковою патологією, вадами розвитку, дітей, що померли в ранньому віці свідчать про успадкування патологічних генів або збалансованих хромосомних перебудов. У випадку смерті дитини слід отримати заключення патологоанатома.

26. Неприятливий перебіг вагітності, яка закінчилася народженням пробанда:

а) загроза переривання вагітності - при хромосомних та моногенних синдромах у плода;

б) затримка внутрішньоутробного розвитку – при хромосомних та моногенних синдромах, внутрішньоутробних інфекціях, радіаційному ураженні, багатоплідній вагітності, аплазії підшлункової залози;

в) маловоддя – при захворюваннях, що супроводжуються зниженням нормальної продукції сечі, при уроджених вадах розвитку;

г) багатоводдя - при вадах шлунково-кишкового тракту з порушенням функції ковтання;

д) мала рухомість плоду - при артрогрипозах.

27. Хвороби сибсів, причини їх смерті та вік, в якому вони померли.

28. Уточнити в матері:

а) якою за рахунком дитиною вона була в сім'ї?

б) чи є в сестер та братів діти?

в) кількість дітей у порядку народження, їх стан здоров'я?

г) якщо хтось із них помер, то в'яснити причину.

Після збору анамнезу описують фенотип хворого - сукупність зовнішніх та внутрішніх ознак організму.

II етап - складання родоводу.

Родовід - графічне зображення сімейного дерева.

Символи, які застосовуються для побудови родоводу

- здорова жінка

- здоровий чоловік

- пробанд

- шлюб

- кровноспоріднений шлюб

- повторний шлюб

- стать невідома

- аборт медичний

- викидень

- незареєстрований шлюб

- сибси

- монозиготні близнюки

- дизиготні близнюки

- померли

- безплідний шлюб

- безплідна, безплідний

- хворі

У залежності від мети дослідження, родовід може бути повним або обмеженим.

Схема родоводу супроводжується описом позначень під малюнком, який називається легендою. При складанні родоводу покоління позначаються римськими цифрами зверху вниз або знизу вгору (зліва від родоводу). Нащадки одного покоління (сібси) розташовуються в одному горизонтальному ряду за порядком народження (зліва направо), починаючи зі старшого. У межах одного покоління кожний член позначається арабськими цифрами, у тому числі чоловіки і жінки сібсів. Кожний член родоводу може бути позначений відповідним шифром, наприклад II—5, III—7.

Правила складання родоводу:

13. Родовід потрібно починати складати з середини листа.
14. Родовід зображають графічно, для чого використовують символи.
15. Сібсів зображують справа наліво в порядку народження.
16. Усі члени одного покоління зображуються на одній лінії.
17. Родовід зручно почати складати з матері пробанда та її сібсів, потім – її родичів. Мати та її родичі розташовуються в родоводі справа. Батька та його родичів – зліва. Пробанда та його сібсів – посередині між сім'ями батька та матері.
18. Покоління позначають римськими цифрами зверху донизу. Звичайно цифри ставлять зліва від родоводу. Арабськими цифрами нумерують нащадків одного покоління (весь ряд) зліва направо послідовно. Чоловіка і жінку родоводу можна позначити тим же номером, але разом зі строчною буквою після цифри, якщо вони не кровно пов'язані з членами родоводу. Якщо один з подружжя не обстежений на наявність ознаки і його родовід не наводиться, бажано не зображати його взагалі. Кожний представник повинен мати свій код;
19. Вказують вік (дату народження) членів сім'ї цифрами біля символу.
20. Особисто обстеженого позначають значком (!).
21. Подружжя родичівпробанда можуть не відображатися в родоводі, якщо вони здорові і "не впливають" на виникнення захворювання.
22. Слід вказати дату складання родоводу.
23. Складання родоводу супроводжується легендою.
24. Покоління можна розміщати концентрично.

Після складання родоводу починається наступний етап — клініко-генеалогічний аналіз, який дозволяє визначити спадковий характер захворювання, тип його успадкування, прогноз для нащадків та ризик повторного народження дитини з даною патологією.

III етап – генеалогічний аналіз. По-перше слід уточнити, чи успадковується ознака, чи вона є наслідком нової мутації або дією тератогену; по-друге – визначити тип успадкування захворювання в даній сім'ї, по-третє – генотип батьків та ризик народження хворої дитини.

Встановлення спадкового характеру ознаки: якщо в родоводі зустрічається одна й та ж ознака декілька разів, то можна думати про спадкову природу.

Виключення фенкопій: якщо, патогенний фактор діяв на жінку впродовж усіх вагітностей, то в неї можуть народитися декілька дітей з однаковими уродженими вадами. Одні й ті ж професійні шкідливості або зовнішні фактори можуть викликати подібні захворювання у членів сім'ї.

Встановлення типу успадкування: розрахунки співвідношення числа хворих дітей до здорових дадуть невірне заключення про тип успадкування, оскільки при рецесивному захворюванні в поле зору лікаря не потрапляють сім'ї-носії, в яких народилися здорові діти. У такому випадку невиявлені сім'ї становлять, наприклад, при одній дитині і домінантному типі успадкування $1/2$, а при рецесивному – $3/4$. Таким чином, у розрахунки співвідношення хворих і здорових дітей слід вводити поправки на частку невиявлених дітей.

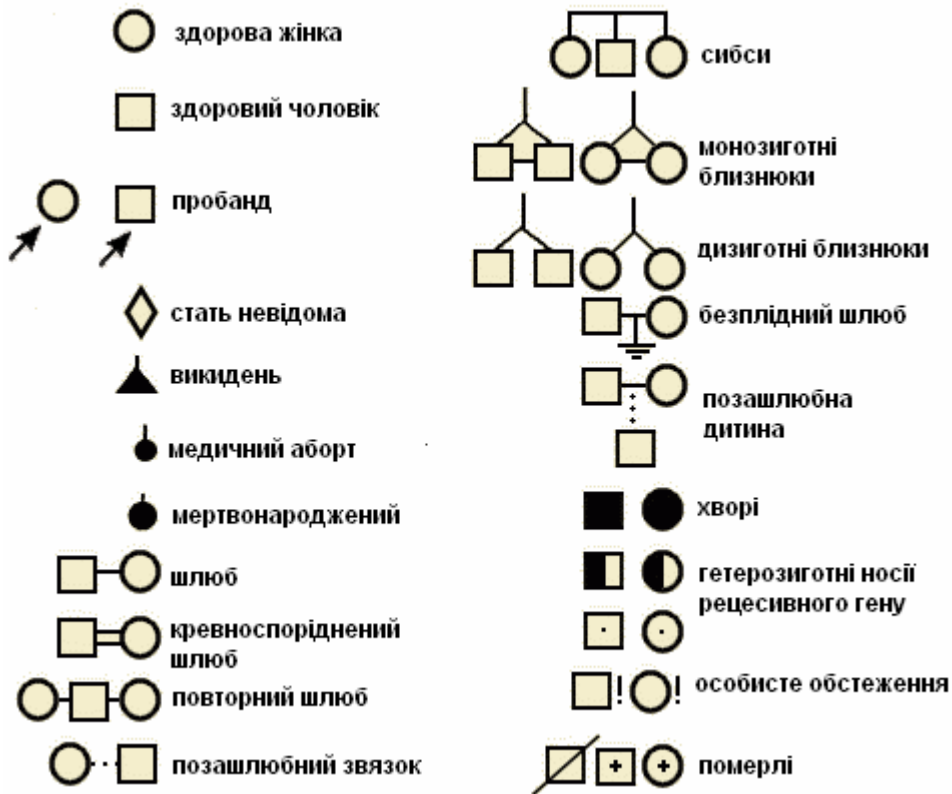


Рисунок 1. Система умовних позначень для складання родоводу

Графічне зображення родоводу може бути вертикально-горизонтальним або у вигляді кола (у випадку значної кількості зібраної інформації) (Рис. 2).

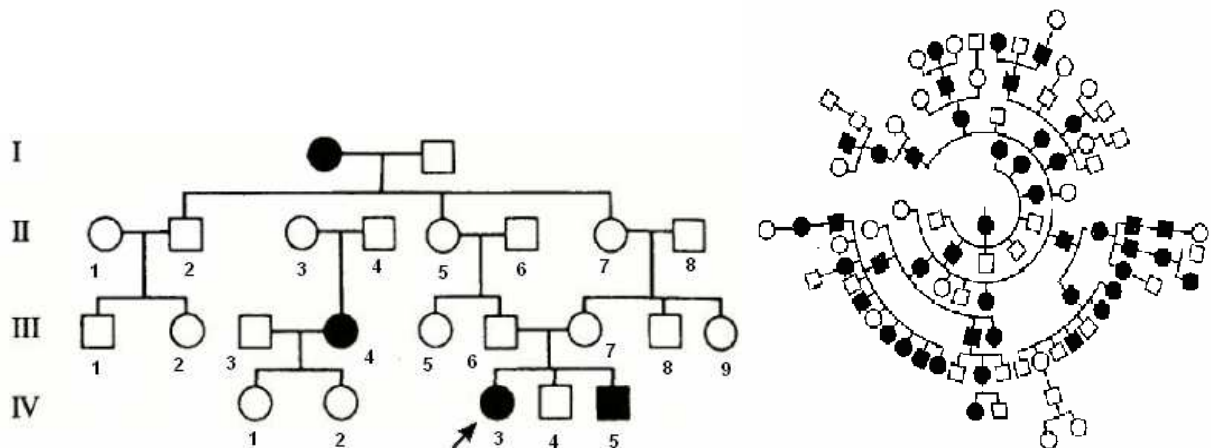


Рисунок 2. Типи графічного зображення родоводу.

Застосування клініко-генеалогічного методу передбачає також ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, бажано, усієї родини. За необхідності призначаються додаткові діагностичні заходи, визначається прогноз перебігу захворювання та його можливі ускладнення, обирається тактика лікування.

Близнюковий метод

Вивчення успадкування різноманітних ознак у близнюків дозволило з'ясувати особливості передачі спадкових захворювань, схильність до них, реалізацію однакового і неоднакового генотипу в різноманітних умовах середовища, причини прояву і ступінь вираження генів.

Наявність у монозиготних близнюків однакових ознак і однакових захворювань зветься *конкордантністю*, розходження в ознаках - *дискордантністю*. Якщо в монозиготних близнюків ступінь конкордантності вищий ніж у дизиготних, це говорить про спадковий характер захворювання. Важливо мати найбільш чіткі маркери конкордантності, якими є портретна подібність, група крові, дерматогліфіка, дані ЕЕГ і ЕКГ. Метод, що дозволяє з 100% достовірністю встановити монозиготність - це трансплантація ділянки шкіри.

Для вивчення ролі спадковості в походженні тієї або іншої ознаки німецький генетик К. Хольцингер запропонував формулу визначення *коефіцієнта успадкування (H)* і *коефіцієнта впливу середовища (E)*:

% подібності МЗ - % подібності ДЗ

$H = \frac{\text{-----}}{\text{-----}},$

100% - % подібності ДЗ

де:

МЗ - монозиготні близнюки,

ДЗ - дизиготні близнюки .

Вважають, якщо $H=0,7$ і вище, то основна роль у виникненні захворювання належить спадковості, при $H=0$ ознака викликана чинниками середовища. Чим зумовлена дана ознака (спадковістю або чинниками середовища) вирішують наступним чином. Наприклад, конкордантність по бронхіальній астмі в МЗ=47%, а в ДЗ=24%, тоді $H = 0,3=30\%$, $E=100\% - 30\%=70\%$, отже, ця ознака на 30% зумовлена спадковістю, а на 70% - впливом середовища.

Парна конкордантність - частка пар близнюків, у яких обидва партнери мають досліджувану ознаку серед усіх пар близнюків популяції, а не вибірково.

Пробанднаконкордантність дає можливість визначити одним чи двома генами детермінується дана ознака.

$C+2C^*$

$C_p = \frac{C+2C^*+D}{C+2C^*+D}$

$C+2C^*+D$,

де:

C - число конкордантних пар близнюків, у яких був зареєстрований лише один пробанд;

C* - число пар близнюків, у яких конкордантними були обидва близнюки;

D - число дискордантних пар близнюків.

Метод контролю за партнером, коли один із близнюків після впливу якогось чинника має порушення, а другий виступає в якості контролю. Дає можливість вивчити норму реакції даного генотипу і вплив на нього будь-яких чинників.

Дерматогліфіка - вивчення рисунку ліній долоні (пальмоскопія), пальців (дактилоскопія) і стопи (плантоскопія). Папілярний візерунок генетично детермінований (полігенна ознака), носить індивідуальний неповторний характер і не змінюється протягом усього життя. Він відрізняється в представників різноманітних рас і національностей. Вдалося зв'язати виникаючі зміни в структурі шкірного рельєфу з появою деяких спадкових захворювань.

Метод дерматогліфіки не потребує великих матеріальних витрат, дає можливість проконсультувати хворого на відстані, підтвердити клінічний діагноз; цим методом можна виявити носійством мутантних генів. Особливого поширення метод дерматогліфіки одержав при діагностиці різноманітних хромосомних синдромів. При цьому гребеневий рахунок може як збільшуватися, так і зменшуватися, можуть з'являтися додаткові складки, змінюватися розташування долонних ліній, розмір кути atd, що у нормі не перевищує 57° . Вивчення ліній на стопі застосовується з тією ж метою, але частіше використовується в наукових дослідженнях і рідше — у практичній медицині.

Цитогенетичні методи. Ці методи дозволяють за допомогою мікроскопа вивчити хромосоми людини, їх структурні особливості і виявити порушення числа та структури хромосом даного організму (хромосомні та геномні мутації). Їх використовують для:

- а) діагностики хромосомних хвороб;
- б) вивчення мутаційного процесу;
- в) дослідження нормального хромосомного поліморфізму в людських популяціях.

Методи:

3. Метод каріотипування.
4. Метод визначення статевого хроматину.

3. Нові методи – диференційоване фарбування хромосом, аналіз профазних та прометафазних хромосом, флуоресцентна гібридизація *in situ*.

Метод каріотипування

Основні показання до каріотипування:

- 18) при наявності множинних та ізольованих ВВР;
 - 19) при уроджених вадах розвитку в дітей, які не відносяться до генного синдрому;
 - 20) при звичних викиднях (2 та більше), мертвонародженнях жінок та інш. репродуктивних втрахах;
 - 21) при підозрі на передачу сімейної транслокації;
 - 22) для підтвердження діагнозу, встановленого методом дослідження статевого хроматину;
 - 23) для допологової діагностики у випадку літнього віку матері або підозрі на передачу сімейної транслокації;
 - 24) при підозрі на хромосомну хворобу;
 - 25) при множинних вадах розвитку або ознаках дизморфій, етіологія яких не визначена клінічно;
 - 26) відставання в розумовому розвитку нез'ясованої етіології;
 - 27) порушення репродуктивної функції неясного генезу в жінок та чоловіків;
 - 28) суттєва затримка розумового та фізичного розвитку в дітей;
 - 29) пренатальна діагностика (ризик, пов'язаний з віком дитини, наявністю транслокації у батьків, народженням попередньої дитини з хромосомною патологією);
 - 30) лейкози (дифдіагностика, оцінка ефективності лікування та прогнозу);
 - 31) оцінка мутагенних дій (радіаційних, хімічних);
 - 32) усі спонтанно абортвані та мертвонароджені плоди;
 - 33) діти з клінічними ознаками гермафродитизму;
 - 34) безплідні подружні пари.
- Об'єктом цитогенетичного спостереження можуть бути клітини, які діляться (соматичні, мейотичні, інтерфазні).

Матеріалбіопсійний, отриманий шляхом пункції кісткового мозку, гонад, пухлин, ембріональних тканин, лімфатичних вузлів, селезінки та клітини хоріона. При пренатальній діагностиці – клітини амніотичної рідини, хоріона, плаценти або пуповинної крові плоду.

Найчастіше використовують метод культивування лімфоцитів периферичної крові (непрямий метод). Етапи цього дослідження: 1. забір крові (1-2 мл венозної крові, фітогемаглютинін, середовище); 2. додавання колхіцину за 2-3 години до закінчення культивування з метою зупинки поділу клітини на стадії метафази – метод метафазної пластинки). У випадках, коли необхідно провести детальний аналіз окремого району хромосоми, використовують стадію прометафази (хромосома редуплікувалася, але ще не конденсувалася) – прометафазний метод або метод високорозрішальної цитогенетики; 3. етап гіпотонізації («гіпотонічний шок») – додають гіпотонічний розчин хлориду кальцію або цитрату натрію, внаслідок чого клітини набухають, ядерна оболонка і міжхромосомні зв'язки розриваються і хромосоми вільно плавають у цитоплазмі; 4. фіксація клітинної суспензії сумішшю метанолу і оцтової кислоти (1:3), потім центрифугують, суспензію наносять на предметне скельце, фіксують, висушують; 5. фарбування - методом Гімзе, диференційованого та флуоресцентного фарбування. Барвник Гімзе фарбує усі хромосоми рівномірно по всій довжині. При цьому контуруються центромера, вторинні перетяжки.

Метод диференційованого фарбування – температурно-сольовий вплив на фіксовані хромосоми (фарбування акріхін-іпритом – Q-метод, фарба Гімза – G-метод). Після подібних впливів з'являється можливість виявити диски (смуги, бенди) на плечах хромосом (можна оцінити близько 200 – 400 ділянок). Кожне плече хромосоми ділиться на райони (нумерація їх здійснюється від центромеру до теломеру), яких у хромосомі звичайно 2 - 3, іноді в смугі виділяють субполосу. Наприклад, запис 1p3.6 означає 6-та смуга (або диск), 3-й район, коротке плече 1-ї хромосоми. Вважають, що забарвлені сегменти – гетерохроматинові, а незабарвлені – еухроматинові, в яких розміщені кодуючі послідовності ДНК.

Визначення статевого хроматину. Про стан статевих хромосом можна судити за статевим хроматином клітинних (інтерфазних) ядер, вивчення яких застосовується у клінічній практиці в якості доступного методу тест-діагностики. *X-статевий хроматин (тільце Барра)* - це невеличке утворення різної форми, яке чітко видиме у світловому мікроскопі в ядрі клітини на стадії інтерфази і щільно прилягає до мембрани ядра.

Більшість інтерфазних клітинних ядер жіночого організму містять тільки X-статевий хроматин, а в ядрах чоловічого організму він відсутній. Визначають відсоток вмісту статевий хроматин, тобто кількість тілець на 100 інтерфазних ядер. У нормі від 20 до 40% клітин жіночого організму і від 0 до 5% клітин чоловічого організму містять в ядрах тільки X-статевий хроматин. Вважають, що глибока статевий хроматин утворюється за рахунок гетерохроматизованої (спіралізованої) X-статевий хромосоми. У процесі гетерохроматизації X-статевий хромосома стає неактивною й у інтерфазному ядрі утворює глибоку X-статевий хроматин. Існує формула, що встановлює зв'язок між кількістю глибок X-статевий хроматин і статевих X-хромосом в одній клітині:

$$n = X - 1,$$

де: **n** - кількість глибок статевий хроматин,

X - кількість X-статевих хромосом.

При каріотипі 46, X кількість глибок статевий хроматин дорівнює ($n = X - 1 = 0$), тобто в жіночого організму в ядрах клітин відсутня глибока статевий хроматин. Відповідно до гіпотези М. Лайон, у жіночому організмі впродовж перших двох тижнів ембріонального розвитку дві статевий X-хромосоми знаходяться в активному стані й обидві необхідні для нормального диференціювання статі. На 16-му тижні відбувається інактивація однієї статевий X-хромосом соматичних клітин, і в жіночої особи, як і в чоловічої функціонує тільки одна X-статевий хромосома. У такий спосіб досягається *ефект дози генів*, у результаті чого в жіночому організмі XX-статевий хромосоми утворюють таку ж кількість продукту, як і єдина X-статевий хромосома. У процесі ембріогенезу інактивація X-статевий хромосоми у тканинах і органах людини відбувається з неоднаковим темпом, у результаті чого у плоду в той самий час у різних клітинах утримується різна кількість ядер із X-статевий хроматином.

Вміст X-статевий хроматин можна визначити в різноманітних тканинах плоду і провізорних органів людини.

Як з двох X-статевих хромосом інактивується, залежить від випадку. Вважають, що в одній половині клітин жіночого організму інактивована одна X-статевий хромосома, а в другій половині - інша. У зв'язку з цим у випадку рецесивного успадкування, зчепеного зі статтю, у жіночому організмі рецесивний мутантний ген X-статевий хромосоми компенсується

домінантним нормальним геном іншої X-статевої хромосоми, чого не спостерігається в чоловічому організмі.

Існує декілька методів визначення *X-статевого хроматину*. Самий простий - визначення тілець Барра в зішкрібі клітин слизової оболонки щоки при фарбуванні ацеторсеїном. Злегка притискаючи шпатель, беруть зішкріб зі слизової оболонки щоки, розподіляють мазок на предметному склі і на 1-2 хв. додають барвник ацеторсеїн. Потім покривають препарат покривним скельцем і, злегка притискаючи, видаляють залишок барвника фільтрувальним папером. Препарат вивчають за допомогою світлового мікроскопа з імерсійним об'єктивом. Підраховують 100 інтерфазних ядер і кількість їх із глибокими X-статевого хроматину виражають у відсотках.

Використовуються й інші засоби фарбування X-статевого хроматину: за *Фельгеном*, *метиленим синім* із низькими значеннями рН, *крезил-віолетом* і ін.

Розроблені також методи підрахунку Y-статевого хроматина. У цьому випадку вивчають епітелій слизової оболонки щоки в чоловіків за допомогою люмінесцентної мікроскопії.

Показання до визначення X- і Y-статевого хроматина:

- 1) визначення статі за наявності гермафродитизму;
- 2) з метою визначення статі до народження дитини (при амніоцентезі), щоб у випадку виявленої патології або встановленні чоловічої статі при високому ризику хвороби, зчепленої зі статтю, вирішити питання про переривання або зберігання вагітності;
- 3) для діагностики спадкових захворювань, пов'язаних із порушенням числа статевих хромосом. У цьому випадку кількість глибок X-статевого хроматину в клітині може збільшуватися (замість однієї може бути 2-3) або зменшуватися (в жіночого організму може бути відсутній X-статевий хроматин);
- 4) для визначення хромосомної патології дітей із порушенням інтелекту;
- 5) для виявлення спадкової патології при первинній аменореї і ранній вторинній аменореї в жінок, а також безплідді в чоловіків.

Молекулярно-цитогенетичні методи

Метод молекулярної **флуоресцентної гібридизації insitu (FISH)** заснований на здатності хромосомної ДНК утворювати стійкі гібридні молекули з відомими за нуклеотидним складом ДНК (РНК та інш.) - пробами безпосередньо на препаратах фіксованих клітин, хромосом та інтерфазних ядер з подальшим виявленням результату гібридизації по мітці – флуоресцентному сигналу в очікуваному місці. Препарат досліджують за допомогою люмінесцентного мікроскопа. Застосування цього методу дозволило перейти від вивчення морфології хромосом до аналізу послідовностей ДНК, що входять до їх складу.

У якості досліджуваного матеріалу можна використовувати не тільки цитогенетичні препарати, але і стандартно пофарбовані мазки крові, кісткового мозку або відбитки лімфовузлів, а також архівний гістологічний матеріал, який зберігається у вигляді парафінових блоків.

Вперше *in situ* гібридизація була описана у 1969 році, коли у якості мітки був використаний радіоактивний ^{32}P . В подальшому розробка нерадіоактивних систем маркування ДНК-зондів зробила цей метод безпечним та досить простим у виконанні.

В якості ДНК-проби (ДНК-зонда) можуть бути відносно невеликі фрагменти ДНК, комплементарні тій послідовності ДНК, що аналізується. Розмір зондів може варіювати від 90-100 тис. п.н. до декількох мільйонів п.н., тому в якості мішені можуть бути не тільки окремі хромосомні ділянки, але й уся хромосома.

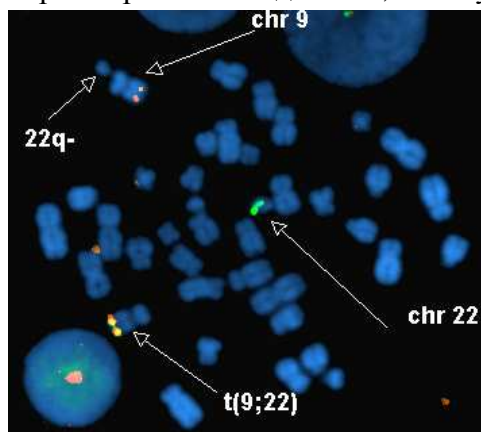


Рисунок 12. Картина гібридизації з локуспецифічним зондомLSIBCR/ABLDualcolor, DualFusion

Ця нова методика дослідження каріотипу дає можливість об'єктивно оцінити розміри клону клітин, які несуть хромосомну аберацію, оскільки для вивчення стають доступні клітинні популяції вцілому. Метод флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) був розроблений для виявлення конкретних послідовностей ДНК безпосередньо на цитологічних препаратах. Він дозволив перейти від вивчення морфології хромосом до аналізу послідовностей ДНК.

FISH є стандартом в діагностиці мікрodelецій, оскільки дані порушення в більшості випадків не можна виявити за допомогою традиційної цитогенетики.

Мікрodelеційні синдроми - це генетичні порушення розвитку, пов'язані з невеликими хромосомними делеціями, що зачіпають один або кілька генів.

Метод також дозволяє виявити делеції, інверсії, транслокації, дуплікації, та інші складні перебудови. Дво- і трьох кольорова флуоресцентна гібридизація *in situ* - застосування флуоресцентних барвників (родамін – червоний колір, флуоресцеїн ізотіоціанат – зелений колір) – використовується для обліку симетричних хромосомних аберацій, діагностики анеуплоїдій в інтерфазних ядрах.

Порівняльна геномна гібридизація (CGH)

Якщо живі клітини недоступні або вони не діляться в культурі, тоді хромосомний аналіз провести неможливо, що нерідко трапляється в онкоцитогенетичній практиці. Для таких ситуацій відносно недавно запропонований альтернативний підхід, не заснований на використанні метафазних хромосом пухлинних клітин. Запропонований метод - **порівняльна геномна гібридизація (CGH)**, виявляє профіль змін кількості копій кожного локусу (втрата хромосом, делеції, інсерції, ампліфікації) в зразку пухлинної тканини і дозволяє картувати ці зміни на нормальних метафазних хромосомах, тобто метод заснований на гібридизації *in situ* диференційно мічених зразків тотальної пухлинної ДНК пацієнта і референсної ДНК здорової особи.

Отже, існуючі молекулярно-цитогенетичні підходи і методи в клінічній цитогенетиці вирішують проблему точної ідентифікації будь-яких варіантів хромосомних порушень,

дозволяють поставити точний генетичний діагноз з виявленням конкретної причини захворювання, що надзвичайно важливо для ухвалення правильного рішення при допологовому обстеженні плоду, а також при медико-генетичному консультуванні пробанда та членів його родини. Таким чином, сучасні генетичні технології дозволяють провести комплексне диференційно-діагностичне обстеження, яке передбачає застосування стандартного хромосомного аналізу, молекулярно-цитогенетичного та молекулярно-генетичного методів.

Використовується в онкогенетиці. Райони делеції вміщують гени-супресори, а райони ампліфікації – онкогени.

ДНК-діагностика. Об'єкт дослідження (ДНК) залишається практично незмінною протягом життя організму, починаючи зі стадії запліднення яйцеклітини, і це дозволяє проводити дослідження на будь-якій стадії розвитку організму. За допомогою ДНК-діагностики можна вирішити наступні завдання:

- підтвердження клінічного діагнозу або диференційна діагностика в пацієнта;
- пресимптоматична діагностика - коли клінічні ознаки захворювання з пізнім дебютом відсутні, дозволяє здійснити превентивне лікування (хвороба Вільсона-Коновалова).
- пренатальна діагностика за ДНК плідного матеріалу (ворсини хоріона, клітини амніотичної рідини, кров плода), яка дозволяє попередити народження хворих дітей із тяжкими спадковими захворюваннями і дозволяє сім'ї, яка має хвору дитину зі спадковим захворюванням, народити здорову дитину.
- преімплантаційна діагностика за ДНК яйцеклітини, яка дробиться, заплідненої *in vitro*;
- визначення носійства ушкодженого гена для жінок у випадку Х-зчеплених хвороб.

Матеріал: у постнатальному періоді – ядровмісні клітини крові; для допологової діагностики – клітини ворсин хоріона, амніотична рідина, кров плода.

Методи: прямі та непрямі.

Прямі методи ґрунтуються на пошуку мутацій, які призводять до хвороби. Вони є точними, можуть бути використані для підтвердження клінічного діагнозу, для прогнозу перебігу захворювання. Ці методи є інформативними в сім'ях без пробанда, оскільки аналіз мутацій можливий у батьків хворої дитини. Недостатком даного підходу є складність пошуку патологічних мутацій, особливо у великих генах.

Непрямі методи ґрунтуються на аналізі зчеплених із патологічним геном поліморфних маркерів. Певними умовами для проведення непрямой ДНК-діагностики є впевненість у клінічному діагнозі, відсутність генетичної гетерогенності та доступність необхідних членів сім'ї пробанда.

Етапи:

1. Отримання ДНК-зразків: виділення усієї ДНК (тотальної або геномної). Джерелом ДНК можуть бути лейкоцити периферичної крові (1 мл), хоріон (20-40 мг), культура клітин (5-10 мг), інколи достатньо 1 краплі крові, зішкребу букального епітелію.

2. Накопичення визначених фрагментів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) - метод ампліфікації (розмноження) ДНК, у кількості, яка в мільйон раз перевищує вихідну. У відповідній нуклеотидній послідовності кінців ділянки, яка

досліджується, синтезуються два олігонуклідних праймера (затравки), довжиною 20 - 30 пар нуклеотидів. Процес ампліфікації циклічний. Кожний цикл включає 3 стадії: температурна денатурація ДНК (розподіл ДНК на два ланцюги), приєднання праймерів до комплементарних послідовностей одноланцюгових молекул, синтез полінуклеотидних ланцюгів на одноланцюгових молекулах у межах приєднаних праймерів за допомогою полімерази.

3. Рестрикція ДНК на фрагменти. Розрив дволанцюгових ДНК за допомогою рестриктаз у межах визначених для кожного фрагменту послідовностей 4 пар нуклеотидів.

4. Електрофорез фрагментів ДНК. Фрагменти ДНК рухаються в гелі під дією постійного електричного струму від негативного полюсу до позитивного. Швидкість руху фрагментів залежить від його розмірів – чим більша молекулярна маса, тим повільніше він рухається. Кожний фрагмент ДНК займає визначене положення у вигляді дискретної полоски в конкретному місці. Довжину кожного фрагменту визначають шляхом порівняння пройденої фрагментом відстані з відстанню, яку пройшов стандартний зразок ДНК.

5. Візуалізація і ідентифікація фрагментів ДНК. З метою візуалізації гель обробляють бромідом етідія. При ультрафіолетовому опроміненні поверхня геля світиться в червоній ділянці спектру.

Сучасні методи ДНК-діагностики: сайт-спрямований мутагенез, технологія рекомбінантних ДНК, Southern-блот.

1. *Аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.* У молекулах ДНК відкрито явище так званого *рестрикційного поліморфізму*, пов'язаного з мутаціями в сайтах впізнавання для певної рестриктази. У результаті фермент неідеальний розрізати ДНК. За наявності специфічних ДНК-зондів із радіонуклідною міткою і рестриктаз можна проаналізувати послідовність нуклеотидів у ДНК.

2. *Аналіз поліморфізму мікросателітних послідовностей.* У 1985 р. Е. Джефріс встановив для генів молекули ДНК одну особливість, унікальну для кожної людини. На основі мінісателіту інтронної послідовності міоглобіну він створив зонд ДНК, що впізнає гіперваріабельну ДНК. ДНК витягають із проби і за допомогою рестриктаз розрізають на відрізки, а потім ідентифікують радіонуклідними маркерами (зондами), що специфічно приєднуються до відрізків ДНК. Ці відрізки потім виділяють і переносять на рентгенівську плівку. Картина для кожного випадку строго специфічна і дає можливість провести "генетичну дактилоскопію", що використовується в судово-медичній практиці, для діагностики спадкових захворювань, що включає перевірку майбутніх батьків, новонароджених дітей, зародків в утробі матері на наявність, наприклад, м'язової дистрофії Дюшена, кістозного фіброзу і т.д.

3. *Рестрикційний аналіз ДНК* дозволяє встановлювати розходження в окремих парах нуклеотидів, що важливо при підтвердженні діагнозу серпоподібноклітинної анемії (заміна АТ на ТА). Встановлено, що заміна відбувається в гені, що кодує β-ланцюг гемоглобіну людини, у сайті, чутливому до рестриктази DdeI. Фрагменти ДНК, отримані при рестрикційному аналізі в здоровій і хворій людини можна порівняти за допомогою методу *гібридизації за Саузерном*, використовуючи як зонд ДНК ген β - гемоглобіну з радіонуклідною міткою. Цим методом можна визначити наявність мутантного гена в геномі

ембріона за декілька місяців до народження. Для цього необхідно культивувати клітини, отримані при амніоцентезі.

4. *SSCP* (Single Strand Conformation Polymorphism) – метод аналізу конформаційного поліморфізму одноланцюгової ДНК – реєстрація відмінностей електрофоретичної рухливості одноланцюгових ДНК, однакових за величиною, але різних внаслідок нуклеотидних замін у просторовій організації молекули. Використовується для виявлення точкових мутацій. Фрагмент ДНК розміром від 300 до 800 нуклеотидних пар.

5. *HA* (Heteroduplex Analysis) – в ампліфікаційній суміші поряд з гомодуплексами, реєструються гетеродуплекси між нормальним і мутантним ланцюгом ДНК. Гетеродуплексні молекули за електрофоретичною рухливістю відрізняються від гомодуплексних внаслідок конформаційних особливостей у місцях неспівпадань нуклеотидів. Використовують для виявлення мутацій, що знаходяться у гетерозиготному стані, а також інсерцій і делецій.

6. *DGGE* — денатуруючий градієнтний гель-електрофорез. ДНК-дуплекси піддаються міграції в гелі з градієнтом денатуруючих умов.

7. *CCM* (Chemical cleavage of mismatch) – метод гібридизації міченої ДНК-проби з тією, що досліджується. Мутації виявляють за допомогою хімічного розщеплення неспарених основ при додаванні тетрахлориду амонія. Цим методом тестуються ДНК розміром до 1 тисячі пар нуклеотидів.

Група захворювань, гени яких локалізовані, але поки що не ідентифіковані, є найбільш динамічною. Всього в каталозі спадкових захворювань Мак-Кьюсика більше 10 300 записів. На даний час ДНК-діагностика запроваджена приблизно для 1000 хвороб. Рутинна ДНК-діагностика 385 хвороб проводиться в 280 лабораторіях Західної Європи. Одна лабораторія діагностує 10-12 хвороб. Однієї лабораторії достатньо для обслуговування 300 сімей на рік.

В Україні діагностика спадкових хвороб проводиться в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України, Українському науковому центрі медичної генетики АМН України, Інституті ПАГ АМН України, Київській медичній академії післядипломної освіти лікарів та провізорів ім. П.Л. Шупика.

Біохімічні методи – комплекс досліджень, які дозволяють виявити різноманітні порушення обміну речовин. Вони включають:

- а) дослідження первинного ензимопатичного дефекту;
- б) розпізнавання хворих серед великих популяцій і виявлення носіїв патологічних генів із використанням скринуючих програм, дають можливість перевіряти усіх новонароджених на наявність деяких генетичних дефектів на доклінічному етапі.

Скринінг може бути *селективним* (серед групи ризику - "просіювання") або *масовим* (обстеження усіх новонароджених з метою раннього виявлення на доклінічній стадії захворювання, яке можна лікувати).

Етапи скринінгу:

3. первинний скринінг - виявлення хворих за допомогою простих біохімічних тестів;

4. уточнення діагнозу - ідентифікація хворих із застосуванням точних біохімічних методів дослідження (ТМС, газорідинна хроматографія та інш.).

Показання до селективного скринінгу:

- 6) затримка психомоторного розвитку дітей (розумова відсталість у старшому віці);
 - 7) неврологічні порушення (судоми, зниження тонусу, спастичні парези);
 - 8) диспептичні явища, непереносимість окремих продуктів, порушення вигодовування;
 - 9) затримка і порушення фізичного розвитку;
 - 10) катаракта, порушення слуху, зору, специфічний колір і запах сечі, шкірні прояви.
- Можуть застосовуватися якісні та напівкількісні методи.

Деякі скринінг-тести.

Проба сечі на білок із сульфосаліциловою кислотою. На темному фоні розглядають взірєць, мутність оцінюють у +.

Проба Фелінга на алкаптонурию, фенілкетонурию, гістидинемію. До сечі додають заліза хлорид. Наявність синьо-зеленого або сіро-зеленого забарвлення свідчить про позитивний результат проби (рівень фенілаланіну 0,15 г/л або 16 мг%. Діагностика можлива з 2-го місяця життя дитини. Для діагностики в новонароджених застосовується тест Гатрі.

Проба на кетонівіла. До сечі додають розчин натрію нітропрусиду і їдкий натр, а потім крижану оцтову кислоту і визначають колір. Реакція позитивна, якщо після додавання оцтової кислоти розчин зберігає вишнево-червоне забарвлення (позитивною вважають пробу і при слабо-рожевому забарвленні). Застосовується для діагностики цукрового діабету, ниркового діабету, глікогенотиреотоксикозу, акромегалії. Оцінюють у +.

Проба з цетилтриметиламоніябромідом (ЦТАБ) на глікозаміноглікани (мукополісахариди). Реактив: розчин ЦТАБ у 1Мцитратному буфері; рН 5,75. До сечі додають розчин ЦТАБ і спостерігають утворення преципітації впродовж 30 хв. Пластівчастий осад спостерігається у хворих із синдромами Гурлера, Хантера, Марфана, ревматоїдним артритом і ін.

Тест із толуїдиновим синім на глікозаміноглікани (мукополісахариди). Реактив: розчин толуїдинового синього в оцтовій кислоті, етанол 95%. Толуїдиновий синій реагує з кислими глікозаміногліканами як катіоновий барвник, утворюючи стійку пурпурову каблучку на блакитному фоні.

Йод-азидна проба на цистин. До сечі, висушеної на фільтрувальному папері, додають йод-азидний реактив і спостерігають за вицвітанням темно-коричневого забарвлення. Якщо вицвітання відбувається протягом 5 хв., у зразку міститься цистин або гомоцистин у підвищених концентраціях.

Проба Селіванова (на фруктозу). Резорцин розчиняють у концентрованій соляній кислоті, підігрівають на водяній бані. За наявності фруктози спостерігається інтенсивне червоне забарвлення.

Проба на галактозу і лактозу. До сечі додають концентрований розчин аміаку і NaOH. Нагрівають до кипіння, поява яскраво-жовтого забарвлення свідчить про позитивну пробу.

Проба на порфірію. Пробу проводять із сечею або фекаліями, до яких додають аміловий спирт, крижану оцтову кислоту й ефір у рівних кількостях. Поява діамантово-рожевої флуоресценції в УФ-променях доводить наявність порфірину.

Навантажувальні проби - використовуються для визначення гетерозиготності при фенілкетонурії (ФКУ), галактоземії, хворобі Тея-Сакса та ін. У нормі вміст фенілаланіну (ФА) в плазмі крові 0,04 г/л (4 мг%). У хворих на ФКУ - 0,4-0,6 г/л (40-60 мг%). Визначення гетерозиготності проводять так: вводять внутрішньовенно феніланін і визначають його рівень у плазмі крові через певні проміжки часу. Якщо людина гомозиготна (AA) і не несе гена ФКУ, то через 4 години від початку дослідження рівень ФА в крові приходить до норми. У гетерозигот, що несуть ген а (Aa), рівень ФА буде підвищений і через 4 години після початку дослідження.

Популяційно-статистичний метод вивчення спадковості дозволяє виявити: частоту різноманітних генотипів у даній популяції; спадкові захворювання, що зустрічаються в ній і їх частоту; співвідношення гомо- і гетерозигот. Аналіз починається з вибірки осіб із популяції, потім встановлюється частота появи досліджуваних фенотипових ознак і частота зустрічальності генів, що контролюють дані ознаки. В основу популяційно-статистичного методу взято закон Харді-Вайнберга, який дозволяє визначити частоту появи різноманітних генотипів у популяції, що вільно схрещуються, якщо в ній не відбувається природний добір.

Метод моделювання. Моделювання спадкової патології можна здійснити на молекулярному, клітинному й організменному рівнях. Спадкову патологію людини вивчають на моделях бактерій, інбредних, мутантних і трансгенних ліній тварин. При цьому для вивчення особливостей перебігу і лікування захворювання в людини використовують інший об'єкт, що має подібність із першим за рядом ознак. Наприклад, у людини зустрічається захворювання галактоземія, а в бактерій групи кишкової палички - неактивність ферменту галактозо-1-фосфат-уридил-трансферази.

На тваринах (миші, пацюки, хом'яки, гвінейські свинки) успішно моделюють спадкові аномалії, пов'язані з генними мутаціями - м'язову дистрофію, пігментну дегенерацію сітківки, гемофілію, цукровий діабет і ін. На інбредних (що мають однаковий генотип) ліній тварин легко встановити роль генотипу і зовнішнього середовища у виникненні цілого ряду захворювань, вивчити генетичну схильність до появи пухлин, тяжкість перебігу променевої хвороби.

Трансгенні тварини несуть чужорідні гени, введені методом генетичної інженерії. Вони є моделями того або іншого захворювання, тому що несуть гени, які контролюють виникнення цього захворювання в людини. Наприклад, моделі на мишах для вивчення м'язової дистрофії Дюшена і розсіяного склерозу.

Математичне моделювання дає можливість інтерпретувати параметри генних частот, селективної переваги, або, навпаки, несприятливості окремих генотипів, швидкості мутацій і т.д.

Синдромологічний підхід до діагностики спадкових хвороб. Добре відомо, що в спадковій патології не існує патогномонічних ознак. Частіше всього одна й та ж ознака зустрічається при різних синдромах. Так, синдроми можна розділити за ознаками:

2. Ріст, тілобудова: а) асиметрія тулуба, обличчя та кінцівок; б) макросомія, випередження фізичного розвитку; в) ріст високий; г) ріст низький;

2. Обличчя: а) губа тонка верхня; б) губи товсті; в) обличчя округле; г) обличчя сплющене і т.д.

Так, поступово від ознаки до ознаки, звужується коло пошуку того чи іншого синдрому.

5.3. Контрольні питання:

1. Клініко-генеалогічний аналіз спадкової патології. Основні задачі, покази для проведення.
2. Методика складання родоводу, порядок збору генеалогічної інформації, особливості збору анамнестичних даних.
3. Цитогенетичні методи дослідження.
4. Метод визначення статевого хроматину. Визначення Y-хромосоми. Експрес - діагностика статі.
5. Біохімічні та молекулярно-генетичні методи дослідження.
6. Скринуючі програми.
7. Сучасні молекулярно-генетичні методи діагностики спадкової патології.
8. Близнюковий метод. Коефіцієнт успадкування.

5.4. Заключний етап:

Оцінюється поточна діяльність кожного студента упродовж заняття, стандартизований кінцевий контроль, проводиться аналіз успішності студентів, оголошується оцінка діяльності кожного студента і виставляється у журнал обліку відвідувань і успішності студентів. Староста групи одночасно заносить оцінки у відомість обліку успішності і відвідувань занять студентами, викладач засвідчує їх своїм підписом.

Викладач коротко інформує студентів про тему наступного заняття методичні прийоми щодо підготовки до нього, рекомендує літературу за темою наступного заняття: основну та додаткову.

VI. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗАНЯТТЯ:

6.1. Матеріали контролю базисної (вихідного рівня) підготовки студентів:

тестові завдання (додаються).

6.2. Матеріали для методичного забезпечення основного етапу заняття: історії хвороби, таблиці, набори аналізів, лікарські засоби.

6.3. Матеріали для заключного етапу заняття: набір тестових завдань, клінічних ситуаційних задач II-III рівня засвоєння (додаються).

6.4. Матеріали для методичного забезпечення самопідготовки студентів. Викладені у відповідних методичних вказівках.

Тести для перевірки початкового рівня підготовки:

1. Які методи дозволяють достовірно визначити зиготність близнюків?

- А) дерматогліфічний, біохімічний
- Б) полісимптомний, змішана культура лімфоцитів
- В) генної дактилоскопії, шкірного трансплантату
- Г) каріотипування, контроль по партнеру

2. Гетерозиготами є:

- а) діти хворого аутосомно-рецесивним захворюванням
- б) доньки хворого Х-зчепленим рецесивним захворюванням
- в) батьки хворого аутосомно-рецесивним захворюванням
- г) всі відповіді правильні
- д) всі відповіді неправильні

3. Клініко-генеалогічний аналіз показаний при наявності в сім'ї:

- а) моногенного захворювання
- б) мультифакторіального захворювання
- в) обтяженого акушерського анамнезу
- г) вроджених вад серця

4. Монозиготні близнюки – це:

- а) одностатеві близнюки; б) різностатеві близнюки; в) близнюки, які мають одну і ту саму групу крові системи АВО; г) діти, які розвиваються з однієї ж яйцеклітини, заплідненої одним сперматозоїдом; д) діти, що розвиваються з однієї яйцеклітини, заплідненої двома сперматозоїдами.

5. Для аутосомно-рецесивного типу успадкування характерно:

- а) двостороння генетична обтяженість
- б) враженість осіб різних статей
- в) народження вражених дітей у здорових батьків
- г) народження хворих дітей в родинних шлюбах

6. Дизиготні близнюки – це: а) різностатеві близнюки; б) близнюки, які мають різну групу крові системи АВО; в) діти, які розвиваються з однієї яйцеклітини, заплідненої одним

сперматозоїдом; г) діти, що розвиваються з двох яйцеклітин, запліднених двома сперматозоїдами при одній вагітності.

7. Для аутосомно-домінантного типу успадкування характерно: а) двостороння генетична обтяженість; б) народження вражених дітей у здорових батьків; в) народження хворих дітей в родинних шлюбах; г) все перераховане невірно.

8. Для аутосомно-домінантного типу успадкування характерно:

а) одностороння генетична обтяженість

б) враження осіб двох статей

в) народження вражених дітей у хворих батьків

г) “вертикальне” поширення патології в родовідній таблиці

9. Факультативний гетерохроматин представлений головним чином: а) перицентромірними районами акроцентричних хромосом, б) теломірними ділянками хромосом, в) інактивованою Х-хромосомою, г) короткими плечами акроцентричних хромосом.

1. Вкажіть, які з перерахованих захворювань зчеплені зі статтю: а) с-м Клайнфельтера; б) с-м Шерешевського-Тернера; в) гемофілія; г) дальтонізм; д) с-м Ретта; ж) хвороба Дауна.

11. Вкажіть, при яких з наведених захворювань необхідно проведення скринінгу: а) хвороби Тея-Сакса; б) ФКУ; в) хвороби Дауна; г) трисомії Х; д) лейцинозі; е) адреногенітального синдрому.

12. Поняття гена включає в себе: а) інтрони, б) екзони, в) частину екзонних ділянок гена, г) ділянку ДНК, яка відповідальна за синтез поліпептиду, д) ділянки ДНК, відповідальна за синтез складного білка.

13. Множинні прояви гена, коли мутація в ньому захоплює в тій чи іншій мірі декількох ознак отримали назву: а) пенетрантності б) експресивності в) плейотропії г) полігенії

14. У фенотипово чоловічого організму проведено визначення вмісту статевого хроматину в ядрах клітин слизової оболонки щоби. Вкажіть при якому рівні хроматину можна запідозрити патологію: а) 0%, б) 40%, в) 15%.

15. Гетерозиготами є:

а) діти хворого аутосомно-рецесивним захворюванням

б) доньки хворого Х-зчепленим рецесивним захворюванням

в) батьки хворого аутосомно-рецесивним захворюванням

г) всі відповіді правильні

д) всі відповіді неправильні

16. Виключне враження осіб жіночої статі характерно для:

а) домінантного успадкування зчепленого з Х-хромосомою при летальності в гемізиготному стані

б) рецесивного успадкування зчепленого з Х-хромосомою

в) обидва варіанти рівні

г) обидва варіанти невірні

17. Зазначте, якими з приведених лабораторних методів можна підтвердити припущення про гетерозиготне носійство галактоземії в батьків хворої дитини: а) дослідженням спектра амінокислот; б) дослідженням вмісту мікроелементів в сечі і крові; в) навантажувальними пробами.

18. Вкажіть, який з наведених нижче варіантів ділення клітини відповідає мітозу та мейозу: а) в двох дочірніх клітинах, які утворилися після ділення, по 46 хромосом; б) в чотирьох дочірніх клітинах, які утворилися після ділення, по 23 хромосоми.

19. Визначте, які з приведених даних можна визначити за допомогою родоводу однієї сім'ї: а) тип спадкування захворювання; б) поширеність гена в популяції; в) ступінь пенетрантності гена; г) можливість ураження такої дитини.

20. На спадковий характер патології вказує: а) збільшення частоти захворювання в сім'ї в порівнянні з популяційною; б) збільшення конкодантності у монозиготних близнюків в порівнянні з дизиготними; в) народження хворого в родинному шлюбі; г) все перераховане 94. В чому суть аналізу поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів?

21. Вкажіть, які з перерахованих захворювань зчеплені зі статтю: а) с-м Клайнфельтера; б) с-м Шерешевського-Тернера; в) гемофілія; г) дальтонізм; д) с-м Ретта; ж) хвороба Дауна.

22. Визначте, у яких випадках необхідно досліджувати каріотип пробанда: а) при невстановленій (неясній) статі дитини; б) при множинних каліцтвах у дитини; в) при наявності п'ятьох спонтанних абортів у жінки. .

23. Яким з перерахованих методів вдалося вперше показати точну хромосомну локалізацію гена кольорової сліпоти: а) дослідженням нормального поліморфізму хромосом, б) методом гібридизації соматичних клітин, в) шляхом аналізу родоводу, г) методами генетичної інженерії.

24. На одну нуклеосому приходить: а) 3 пари азотистих основ, б) 15 пар нуклеотидів, в) приблизно 200 пар нуклеотидів, г) декілька тисяч пар нуклеотидів.

25. Яку інформацію дає близнюковий метод? а) про відносну роль спадковості і навколишнього середовища в розвитку ознаки; б) про ступінь впливу тератогенних факторів на внутрішньоутробний розвиток плода; в) про ступінь спадкової детермінованості кількісних ознак.

26. Клініко-генеалогічний метод дозволяє: а) встановити діагноз, визначити тип успадкування захворювання; б) визначити генотипи родичів пробанда; в) визначити пенетрантність патологічного гена; г) вивчати клінічний поліморфізм патології.

27. Пенетрантність – це: ступінь вираженості ознаки чи хвороби; 2) ймовірність існування генетично гетерогенних форм спадкового синдрому; 3) доля гетерозиготних носіїв гена, які мають клінічні прояви; 4) показник передачі ознаки хворою жінкою усім донькам та синам, а хворим чоловіком – лише донькам.

28. Синдромологічний аналіз - це: а) аналіз генотипа хворого з метою постановки діагноза; б) узагальнений аналіз усіх фенотипових проявів з метою виявлення стійкого поєднання ознак для постановки діагноза; в) аналіз результатів параклінічних методів дослідження; г) діагностика захворювання на основі анамнестичних даних.

29. Клініко-генеалогічний метод - це: а) складання родоводу з наступним обстеженням пробанда; б) складання родоводу; в) прослідковування передачі спадкових ознак серед родичів одного покоління; г) прослідковування передачі спадкових ознак серед родичів хворого в ряду поколінь.

30. Пробанд - це: а) хворий, який звернувся до лікаря; б) здорова людина, яка звернулася в медико-генетичну консультацію, в) людина, яка вперше потрапила під спостереження лікаря; г) індивідум, з якого починається збір родоводу.

31. Вкажіть положення, що характеризують аутосомно-домінантний тип успадкування: а) батьки хворої дитини фенотипово здорові, але аналогічні захворювання зустрічаються у сибсів пробанда; б) син наколи не успадковує захворювання від батька; в) однаково часто захворювання зустрічається у чоловіків та жінок, г) захворювання передається від батьків до дітей в кожному поколінні.

32. Вкажіть ознаки, які характеризують Х-зчеплений доміантний тип успадкування: а) захворювання, однаково часто зустрічається у жінок та чоловіків; б) сини хворого батька будуть здорові, а доньки хворі, захворювання може прослідковуватися в кожному поколінні, г) якщо хвора мати, то незалежно від статі ймовірність народження хворої дитини дорівнює 50%.

33. Сибси - це: а) усі родичі пробанда, б) дяді пробанда, в) батьки пробанда, г) брати та сестри пробанда.

34. Вкажіть ознаки, характерні для АР типу успадкування: а) захворювання однаково часто зустрічається у чоловіків та жінок; б) захворювання прослідковується по вертикалі; в) жінки хворіють частіше за чоловіків; г) батьки хворого здорові, д) батькі є кровними родичами.

35. Вкажіть ознаки, характерні для Х-зчепленого рецесивного типу успадкування: а) захворювання простежується пережвано у чоловіків; б) у здорових батьків діти хворі; в) захворювання прослідковується в родовах вертикально без пропуску поколінь; г) сини жінки-носіїки будуть хворі з ймовірністю 50%.

36. При якому типі успадкування значно частіше хворі народжуються в сім'ях з корвноспорідненими браками: а) Х-зчеплений рецесивний; б) аутосомно-рецесивний; в) Х-зчеплений доміантний.

37. Інформація про походження подружжя та їх батьків оз одного або близько розташованих населених пунктів має значення для діагностики захворювань: а) АР; б) Х-зчеплених рецесивних; в) АД з неповною пенетрантністю; г) цитоплазматичних успадкованих.

38. Визначення поняття пенетрантності: а) ступінь вираженості ознаки або хвороби, б) ймовірність існування генетично гетерогенних форм успадкованого синдрому, в) доля гетерозиготних носіїв доміантного гена, які мають клінічні прояви хвороби; г) ймовірність прояву фенотипу при відповідному генотипі.

39. Синонім поняття "цитоплазматична спадковість": а) Х-зчеплене доміантне успадкування; б) мітохондріальна спадковість, в) хромосомні мікроделеції, г) голандричне успадкування.

40. Хвороби, обумовлені цитоплазматичною спадковістю, пов'язані з: а) мутаціями в аутосомах, б) точковими мутаціями, в) мутаціями в ДНК мітохондрій, г) делеціями довгих плеч У-хромосоми.

41. Ступінь патологічного прояву мутантних алелей залежить від: а) генотипу організму, б) факторів середовища, в) поєднання різних генетичних та середовищних факторів, г) типу мутацій.

Тести для контролю кінцевого рівня підготовки:

6. Вкажіть, як називається організм, частина клітин якого містить аномальний набір хромосом: а) трисомік; б) триплоїд; в) мозаїк.
7. Вкажіть, які з перерахованих захворювань пов'язані з порушенням числа хромосом: а) хвороба Дауна; б) синдром Клайнфельтера; в) гемофілія; г) трисомія; д) дальтонізм.
8. Вкажіть, які з перерахованих захворювань пов'язані з порушенням числа аутосом: а) дальтонізм; б) хвороба Дауна; в) синдром Патау; г) синдром Едвардса; д) синдром Клайнфельтера.
9. Які види хромосомних аномалій не зустрічаються у живонароджених: а) трисомії по аутосомах; б) трисомії по статевих хромосомах; в) моносомії по аутосомах; г) моносомія по Х-хромосомі; д) нулісомія по Х-хромосомі.
10. Які мутації відносяться до геномних: а) інверсії, транслокації, дуплікації, делеції; б) поліплоїдії, анеуплоїдії; в) триплоїдії, тетраплоїдії; г) внутрішньохромосомні та міжхромосомні перебудови.
11. Які мутації відносяться до хромосомних: а) делеція, б) триплоїдія, в) інверсія, г) ізохромосома.
12. Виділіть основні показання для дослідження каріотипу: а) наявність в анамнезі померлих дітей з МВР; б) хронічний прогресивний характер перебігу хвороби з початком в дитячому віці; в) неврологічні прояви (судоми, зниження або підвищення м'язового тону, спастичні парези); г) олігофренія в поєднанні з вадами розвитку.
13. Вкажіть показання для дослідження каріотипу: а) розумова відсталість; б) непереносимість медикаментозних речовин та деяких харчових продуктів; в) повторні спонтанні аборти на ранніх строках вагітності; г) олігофренія в поєднанні з вадами розвитку; д) поступове та постійна втрата вже набутих навичок.
14. Вкажіть показання для проведення цитогенетичного аналізу: а) гепатоспленомегалія, катаракта, розумова відсталість; б) звикле невиношування вагітності та наявність в анамнезі мертвонароджень; в) непереносимість деяких харчових продуктів, гемолітичні кризи; г) розумова відсталість, мікроаномалії розвитку або вроджені вади розвитку.
15. Вкажіть показання для проведення каріотипування: а) затримка фізичного та статевого розвитку, гіпогонадізм, гіпогеніталізм, затримка психомоторного розвитку в поєднанні з диспластичним фенотипом; в) набуті деформації хребта та груднини, помутніні рогівки, гепатоспленомегалія; г) прогресивна втрата набутих навичок, судомний синдром, спастичні паралічі.
16. Який метод є методом точної діагностики хромосомних хвороб: а) клінічний, б) дерматогліфічний, в) цитогенетичний, г) клінічно-генеалогічний, д) специфічні біохімічна діагностика.
17. Поліплоїдія - це: а) зменшення кількості хромосом в наборі на декілька пар; б) збільшення хромосом в наборі на 4 пари; в) збільшення числа хромосом, кратне гаплоїдному набору.
18. Вкажіть правильну формулу каріотипу при синдромі Шерешевського-Тернера: а) 46,ХУ, 5р-; б) 45,ХО; в) 47,XXX; г) 46,XX.
19. Вкажіть, які порушення в каріотипі є летальними: а) моносомії по Х-хромосомі, б) трисомії по статевих хромосомах, в) моносомії по аутосомах; г) трисомії по аутосомах.

20. Етіологічною основою хромосомних хвороб є хромосомні та геномні мутації, які виникають: а) лише в статевих клітинах, б) в соматичних та статевих клітинах, в) лише в соматичних клітинах.
21. В яких вікових інтервалах різко підвищено ризик народження дитини з хромосомною аномалією: а) 15-18 років, б) 20-25 років, в) 25-30 років, г) 30-35 років, д) 35-40 років.
22. Що є провідним в клінічному прояві хромосомних хвороб: а) затримка в психомоторному розвитку у дітей молодшого віку та розумова відсталість у дітей старшого віку, б) порушення фізичного розвитку, в) системність ураження, г) порушення розумового розвитку в поєднанні з вадами розвитку та мікроаномаліями розвитку.
23. Які зміни структури хромосом лежать в основі хромосомних хвороб: а) трисомії, моносомії, поліплоїдії, б) інверсії, дуплікації, транслокації, делеції, в) нонсенс, місенс, мутації.
24. Вкажіть правильну форму хромосомного набору у хворого з синдромом Клайнфельтера: а) 45,ХО; б) 47,XXX; в) 47,ХУУ, г) 45,ХУ,5р-; д) 48,ХХУУ, е) 47,ХХУ.
25. До геномних мутацій відносять: а) чисельні порушення по окремих хромосомах; б) структурні зміни хромосом; в) порушення кратності гаплоїдного набору хромосом, г) зміни нормальної послідовності основ в ДНК.
26. До хромосомних мутацій відносяться: а) порушення кратності гаплоїдного набору хромосом, б) структурні зміни хромосом; в) чисельні порушення по окремих хромосомах.
27. Вкажіть якими ознаками в основному характеризуються хромосомні хвороби: а) розумова відсталість, відсутність вад розвитку скелетної системи і внутрішніх органів, б) вади розвитку та нормальний розумовий розвиток, в) розумову відсталість, вади розвитку різних органів та систем.
28. Анеуплоїдія - це: а) збільшення хромосомного набору на цілий гаплоїдний набір, б) зміна числа хромосом в результаті додавання однієї або декількох хромосом, в) зміни числа хромосом в результаті втрати однієї або декількох хромосом, г) зміна числа хромосом в результаті втрати або додавання однієї або декількох хромосом.
29. Вкажіть правильну формулу каріотипу при синдромі Едвардса: а) 46,ХУ,21+; б) 47,ХХУ; в) 47,ХХ,13+; г) 47,ХХ18+; д) 46,ХХ,9р+; 45,t (13/21).
30. Вкажіть правильну формулу каріотипу при синдромі Патау: а) 47,ХХ,18+; б) 47,ХУ,13+; 46,ХХ,5р-; 47,ХХУ; д) 45,ХО.
31. Вкажіть формулу каріотипу при синдромі Дауна: а) 47,ХХ,13+; 47,ХХ,22+; в) 46,ХУ,14-t(21/14); г) 47,XXX; д) 47,ХХ,21+.
32. Розумова відсталість є найбільш характерною ознакою для: а) симптомів, які обумовлені числовими мутаціями аутосом, б) синдромів, які обумовлені структурними мутаціями аутосом, в) синдромів, які обумовлені мутаціями статевих хромосом.
33. Етіологічним фактором хромосомних хвороб є: а) числові мутації хромосом; б) структурні мутації хромосом, в) кровноспоріднений шлюб, г) зміна кратності хромосомного набору.
34. Часткові трисомії - це: а) кількісні зміни хромосоми, б) структурні зміни хромосоми, в) кількісні зміни декількох пар хромосом.
35. Більш важкі клінічні прояви мають хромосомні хвороби, обумовлені: а) нестачею генетичного матеріалу, б) надлишком генетичного матеріалу.
36. Які з перерахованих форм хромосомних аномалій викликають більш важкі наслідки: а) моносомії по статевих хромосомах, б) трисомії по статевих хромосомах, в) моносомії по аутосомах, трисомії по аутосомах.
37. Клінічно для хромосомних хвороб характерно: а) наявність множинних ознак дисморфогенезу, б) наявність ВВР, в) відставання в розумовому розвитку, г) незвичний колір та запах сечі.
38. Причинами виникнення трисомій є: а) відставання хромосом в анафазі, б) нерозходження хромосом, в) крапкові мутації.

Задачі:

Задача 1. Дочка гемофіліка виходить заміж за сина іншого гемофіліка, наречений і наречена не хворіють на гемофілію. Визначте ймовірність народження хворої дитини.

Задача 2. Міоплегія (періодичні паралічі) передаються по спадковості як домінуюча ознака. Визначте ймовірність народження дітей з аномалією в сім'ї, де батько гетерозиготний, а мати не страждає моноплегією.

Задача 3. Одна з форм цистинурії (порушення обміну 4 амінокислот) успадковується як АР, але у гетерозигот спостерігається лише підвищений вміст цистину в сечі, у гомозигот - утворення цистинових каменів в нирках. 1) Визначте можливі форми прояву цистинурії у дітей в сім'ї, де один з подружжя страждає на це захворювання, а інший мав лише підвищений вміст цистину в сечі. 2) Визначте можливі форми прояву цистинурії у дітей в сім'ї, де один з подружжя страждав каменями нирок, а інший був нормальним щодо цієї ознаки.

Задача 4. Розшифруйте умовні позначення

а) del	г)t-	ж) 47,XY+15p+
б) 46, Xi(Xq)	д)47, XY+G	з) 45,XX-D-G+t(DqGq)
в)46, XXr(18)	е)46, XY3q+	

Задача 5. Вкажіть у відповідних графах таблиці кількість аутосом, статевих хромосом та повний каріотип даного захворювання.

Назва	Кількість		Каріотип
	аутосом	статевих хромосом	
а) Дауна			
б) Шерешевського -Тернера			
в) Клайнфельтера			
г) трисомія			
д) Патау			
е) Едвардса			

Задача 6. Вкажіть у відповідних графах таблиці назви синдромів захворювань та стать даної особини у відповідності з наступними каріотипами:

Каріотип	Назва	Стать організму
47,XY21+		
46,XY		
45,XX15 ²¹		
47,XXX		

47,XXY		
45,X		
47,XY13+		
47,XX18+		
45,XX21/21		

ІХ. ЛІТЕРАТУРА:

7.1. Основна:

2. Балахонов А.В. Ошибки развития. - "ЭЛБИ-СПб", 2001. - 288 с.
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. - К.:Здоров'я, 2001. - 136.
3. Генеалогічний метод дослідження спадковості людини: Методичні рекомендації для практичних занять кліноординаторів, викладачів медучилищ та студентів медінституту з розділу "Медична генетика". - Львів, 1993.
4. Лазюк Г.И., Лурье И.В. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. - М., 1983.
5. Пішак В.П., Мецишин І.Ф., Пішак О.В., Мислицький В.Ф. Основи медичної генетики. - Чернівці, 2000.- 248 с.
6. Сміян І.С., Банадига Н.В., Багірян І.О. Медична генетика дитячого віку. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2003. – 183 с.

7.2. Додаткова:

1. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии. – РВПиП. – 2006. - №1. – С. 10.
2. Актуальность и возможность ранней диагностики синдрома Прадера-Вилли. – Педиатрия. – 2006. - №3. – С.117.
3. Врач общей практики и его роль в диагностике и профилактике генетических болезней. Метод родословных. – Российский семейный врач. – 2005. - №2. – С. 16.
4. Генетика для практического врача: уч. пособие / Кривошеенко Г.Н. - 1996.
5. ДНК-диагностика наследственных заболеваний у детей в Российской Федерации: состояние и проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - №5. - С. 9-13.
6. ДНК-діагностика найбільш поширених в Україні спадкових захворювань моногенної природи // Перинатологія та педіатрія. - 2000. - №1. - С. 3-6.
7. Синдром Дауна: діагностика, опіка, запобігання. Під ред. Євтушок Л.С. – Луцьк: Вісник, 2003. –153 с.

8. Синдром Дауна. Медико-генетическое и социально-психологический портрет. Под ред. Барашнева Ю.И. – М.: «Триада-Х», 2007. – 280 с.

9. Случай деления длинного плеча хромосомы 18 у ребенка 2 мес. - Педиатрия. – 2006. - №3. –С. 12.

САМОСТІЙНА РОБОТА СТУДЕНТІВ
5 КУРСУ МЕДИЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ
З ДИСЦИПЛІНИ «МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА»

<i>№ з/п</i>	<i>Тема</i>	<i>Кількість годин</i>
1	Підготовка до практичних занять у тому числі: <ul style="list-style-type: none">- опанування навичками збору анамнестичних даних та генеалогічної інформації;- опанування навичками аналізу та трактування даних медико-генетичних методів дослідження;- опанування навичками обстеження пацієнта на хромосомну патологію, розпізнавання загальних проявів спадкової патології;- вміння діагностувати природжені морфогенетичні варіанти, правильно використовувати відповідну термінологію при описі клінічної картини та фенотипу пацієнта;- вміння встановлювати попередній діагноз, визначати тактику обстеження та ведення хворих на хромосомну патологію;- опанування навичками обстеження пацієнта на СХО;- вміння встановлювати попередній діагноз, визначати тактику обстеження та ведення хворих на СХО.	5
2	Індивідуально-дослідницька робота: <ul style="list-style-type: none">1. Складання родоводу, представлення його у графічному вигляді та проведення аналізу типу успадкування захворювання або ознаки в родині	6

	<p>2. Надання опису фенотипу пацієнта на хромосомну патологію чи особи, яка звернулась для медико-генетичного консультування або оволодіння навичками визначення статевого хроматину як експрес-методу діагностики хромосомної патології.</p> <p>3. запропонувати схему та алгоритм обстеження хворих з підозрою на СХО амінокислот, вуглеводів, сполучної тканини, органічні ацидурії тощо;</p> <p>4. Запропонувати схему та алгоритм обстеження хворих з підозрою на мітохондріальну або мультифакторіальну патологію</p>	
3	<p>Доповідь реферату на практичному занятті по позааудиторним темам:</p> <p>«Системні скелетні дисплазії»,</p> <p>«Спадкові захворювання нирок»</p>	2
6.	Підготовка до підсумкового модульного контролю	2
Всього		15

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА:

1. Основна:

1. Балахонов А.В. Ошибки развития. – «ЭЛБИ-СПб», 2001. – 288 с.
2. Бочков Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР -Медиа, 2011. – 582 с.
3. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. - К.: Здоров'я, 2001. - 136.
Використання метода полімеразної ланцюгової реакції в клінічній практиці. Моїсеєнко Р.А., Гречаніна О.Я., Здибська О.П., Гусар В.А., Василенко Ю.В.- Харків, ХДМУ- 2005.
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б.. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: Клинико-биологические аспекты. – М.: ИД «Медпрактика - М», 2008, 300 с.
5. Генеалогічний метод дослідження спадковості людини: Методичні рекомендації для практичних занять клінінаторів, викладачів медучилищ та студентів медінституту з розділу "Медична генетика". - Львів, 1993.
6. Геномика - медицине. Научное издание/ под ред. Академіка РАМН В.И. Иванова и академіка РАН Л.Л. Киселева. – М: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 392 с.
7. Гершензон Г.М. Основы современной генетики. – К.: Наукова думка, 1979. - 508 с.
8. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б. Геномний імпринтинг та хвороби імпринтингу: Методичні рекомендації. – Харків, 1997.- 14с.
9. Дьякова Т.Є. Збірник задач з загальної та мед. генетики. – Чернівці, 1996.
- 10.. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.И., Бенникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - Изд. 2. - М.: Практика, 1996. – 416 с.
11. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. — М.: Наука, 1999.
- 12.Кравченко О.В, Сорокман Т.В., Ясніковська С.М., Ластівка І.В. Тестовий контроль з основних питань медичної генетики в акушерстві та педіатрії. - Чернівці: Медакадемія, 2004. - 60 с.
13. Лазюк Г.И., Лурье И.В. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. - М., 1983.
14. Медична генетика: Підручник /За ред. чл.-кор. АМН України, проф.О.Я.Гречаніної, проф. Р.В.Богатирьової, проф. О.П.Волосовця. – Київ: Медицина, 2007. - 536 с.

15. Медична генетика. Підручник для вузів. В.М. Запорожан, Ю.І. Бажора, А.В. Шевеленкова, М.М. Чеснокова. — Одеса, ОДМУ, 2005
16. Мислицький В.Ф., Пішак В.П., Проняєв В.І. Спадкові синдроми. - Чернівці: Прут., 1998.– 312 с.
17. Наследственные болезни и медико-генетическое консультирование: Под ред. Шаболина В.Н.1991.
18. Основы пренатальной диагностики. Под ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. – 1-е изд. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2002. – 184 с.
19. Пішак В.П., Мецишин І.Ф., Пішак О.В., Мислицький В.Ф. Основи медичної генетики. – Чернівці, 2000. – 248 с.
20. Первинна профілактика вродженої і спадкової патології: (Мет.рек)/Укл. Тимченко О. та ін. – К.: Ун-т гігієни та мед. екол. Ім. О.М.Марзаєва, 2001. – 27 с.
21. Петров Д.Ф. Цитологические основы наследственности. – 1973.
22. В.П. Пузырев, В.А.Степанов. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск, 1998.
23. Сміян І.С., Банадига Н.В., Багірян І.О. Медична генетика дитячого віку. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2003. – 183 с.
24. Сорокман Т.В., Пішак В.П., Ластівка І.В., Волосовець О.П., Булик Р.Є. Клінічна генетика. - Чернівці, 2006. – 450 с.
25. Ф. Фогель. А. Мотульски. Генетика человека. М.:Мир, в 3-х томах,1990.
26. Ю.И.Барашнев, В.А.Бахарев, П.В.Новиков. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. – М., «Триада-Х», 2004 г.

2. Додаткова:

1. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии. – РВПиП. – 2006. - №1. – С. 10.
2. Актуальность и возможность ранней диагностики синдрома Прадера-Вилли. – Педиатрия. – 2006. - №3. – С.117.
3. Алгоритм управління профілактикою природженої патології на рівні первинної медико-санітарної допомоги: (Мет.рек.)/Укл. Рудень В.- Львів.: Львів. Держ. Мед. ун-т. – 2002. – 24 с.
4. Врач общей практики и его роль в диагностике и профилактике генетических болезней. Метод родословных. – Российский семейный врач. – 2005. - №2. – С. 16.
5. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным. – Вопросы современной педиатрии. – 2007. - №3. – С. 15.
6. Генетика для практического врача: уч. пособие / Кривошеенко Г.Н. - 1996.
7. ДНК-диагностика наследственных заболеваний у детей в Российской Федерации: состояние и проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - №5. - С. 9-13.
8. ДНК-діагностика найбільш поширених в Україні спадкових захворювань моногенної природи // Перинатологія та педіатрія. - 2000. - №1. - С. 3-6.
9. Опыт проведения пренатальной диагностики хромосомной патологии в I триместре по системе OSCAR. - Пренатальная диагностика. – 2007. - №2. – С. 99.
10. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. Синдром Ларсена. – Пренатальная диагностика. – 2007. - №3. – С. 206.
11. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий в Свердловской области. Синдром Патау. - Пренатальная диагностика. – 2007. - №2. – С. 107.
12. Ростовцев В.Н. Генетика и диагноз. - М.1986.
13. Синдром Дауна: діагностика, опіка, запобігання. Під ред. Євтушок Л.С. – Луцьк: Вісник, 2003. – 153 с.
14. Синдром Дауна. Медико-генетическое и социально-психологический портрет. Под ред. Барашнева Ю.И. – М.: «Триада-Х», 2007. – 280 с.
15. Случай деления длинного плеча хромосомы 18 у ребенка 2 мес. - Педиатрия. – 2006. - №3. –С. 12.

ПЕРЕЛІК ПИТАНЬ
ДО ПІДСУМКОВОГО МОДУЛЬНОГО КОНТРОЛЮ
МОДУЛЬ 1.«Медична генетика»

Змістовий модуль I. Основи медичної генетики. Медико-генетичне консультування

1. Основні принципи організації медико-генетичної допомоги в Україні. Методологічні аспекти діагнозу спадкової патології. Частота спадкової патології.
2. Аспекти вивчення медичної генетики. Основні методи медичної генетики.
3. Роль спадковості в патології. Спадкові хвороби. Класифікація.
4. Семіотика спадкових хвороб.
5. Особливості клінічних проявів природженої та спадкової патології.
6. Загальні принципи клінічної діагностики природженої та спадкової патології.
7. Природжені вади розвитку.
8. Природжені морфогенетичні варіанти.
9. Синдромологічний підхід у діагностиці природженої та спадкової патології.
2. Предмет та завдання медичної генетики.
3. Значення генетики для медицини.
4. Частота природженої та спадкової патології у різні періоди онтогенезу.
5. Питома вага природженої та спадкової патології у структурі захворюваності й смертності.
6. Мінливість спадкових ознак як основа патології.
7. Роль спадковості та середовища у розвитку патології.
8. Класифікація спадкової патології.
9. Роль параклінічних методів дослідження у діагностиці природженої та спадкової патології.
10. Цитогенетичний та молекулярно-цитогенетичні методи. Показання до проведення цитогенетичних досліджень.
11. Клініко-генеалогічний метод.

12. Методика складання родоводу.
13. Критерії основних типів успадкування моногенних захворювань (автосомно-домінантного, автосомно-рецесивного, Х-зчепленого, доміантного та рецесивного). Група ризику при моногенних захворюваннях.
14. Характерні риси автосомно-домінантного типу успадкування. Поширені захворювання.
15. Характерні риси автосомно-рецесивного типу успадкування. Поширені захворювання. Близькоспоріднені шлюби.
16. Поняття та причини генетичної гетерогенності та клінічного поліморфізму.
17. Особливості Х-зчепленої патології людини, поширені захворювання.
18. Характерні риси Х-зчепленого доміантного та рецесивного типів успадкування.
19. Y-зчеплений тип успадкування.
20. Мітохондріальне успадкування.
21. Біохімічні методи. Показання до проведення досліджень.
22. Молекулярно-генетичні методи. Показання та можливості методу.
23. Профілактика природженої та спадкової патології. Види профілактики.
24. Генетичні основи профілактики природженої, спадкової та мультифакторіальної патології.
25. Рівні профілактики.
26. Питання планування сім'ї та прекоцепційна профілактика.
27. Охорона навколишнього середовища як складова профілактики.
28. Медико-генетичне консультування (МГК).
29. Загальні положення та показання до МГК.
30. Функції лікаря-генетика при МГК.
31. Ефективність МГК.
32. Пренатальна діагностика (ПД). Загальні питання. Показання. Терміни проведення.
33. Масовий та селективний ультразвуковий скринінг вагітних.
34. Неінвазивні методи ПД. Методики. Показання. Терміни проведення. Можливості методу.
35. Інвазивні методи ПД. Методики. Показання. Терміни проведення. Можливості методу. Протипоказання. Можливі ускладнення.
36. Доклінічна діагностика та профілактичне лікування.
37. Скринінгові програми. Масові та селективні скринінгові програми.
38. Генетичний моніторинг природженої та спадкової патології.

Змістовий модуль 2. Хромосомні хвороби. Уроджені вади розвитку

22. Хромосомні захворювання. Етіологія. Приклади поширених хромосомних захворювань.
23. Клінічна діагностика спадкових хвороб. Поняття природженої вади розвитку, природженого морфогенетичного варіанту.
24. Класифікація природжених вад розвитку (за етіологією, за поширеністю, залежно від стадії провокуючого впливу).
25. Етіологія природжених вад розвитку.
26. Поняття мутації гену. Мутагени. Мутагенез. Тератогенез.
27. Поняття каріотипу. Цитогенетичний аналіз. Показання до дослідження каріотипу.
28. Кількісні аномалії каріотипу. Поліплодія, анеуплодія. Приклади.
29. Структурні аномалії каріотипу. Варіанти структурних каріотипів.
30. Критичні періоди розвитку зародка людини.
31. Тератогенні термінаційні періоди.
32. Генетичні основи профілактики спадкової патології. Планування сім'ї.
33. Хромосомні хвороби. Визначення поняття. Етіологія та класифікація.
34. Ефекти хромосомних аномалій в онтогенезі.
35. Патогенез хромосомних хвороб.
36. Загальна характеристика хромосомних хвороб.
37. Геномний імпринтинг. Визначення поняття.
38. Клініко-генетична характеристика синдрому Патау.
39. Клініко-генетична характеристика синдрому Едвардса.
40. Клініко-генетична характеристика синдрому Дауна.
41. Клініко-генетична характеристика трисомії 22.
42. Клініко-генетична характеристика синдрому Шерешевського-Тернера.
43. Клініко-генетична характеристика синдрому Кляйнфельтера
44. Клініко-генетична характеристика полісомій за статевими хромосомами.
45. Клініко-генетична характеристика синдромів часткових анеуплоїдій.
46. Клініко-генетична характеристика мікроцитогенетичних синдромів.
47. Фактори підвищеного ризику народження дітей з хромосомними хворобами.

Змістовий модуль 3. Моногенні хвороби.

1. Генні захворювання. Класифікація. Загальні закономірності патогенезу.

Генокопії. Фенокопії.

2. Моногенні хвороби. Визначення поняття. Етіологія та класифікація. Група ризику при моногенних захворюваннях.
3. Загальні закономірності патогенезу моногенної патології.
4. Головні риси клінічної картини моногенної патології.
5. Клінічний поліморфізм моногенної патології та його причини.
6. Генетична гетерогенність моногенних захворювань.
7. Клініка, генетика та діагностика нейрофіброматозу.
8. Клініка, генетика та діагностика вродженого гіпотиреозу.
9. Клініка, генетика та діагностика фенілкетонурії.
10. Клініка, генетика та діагностика муковісцидозу.
11. Клініка, генетика та діагностика синдрому Марфана.
12. Клініка, генетика та діагностика гомоцистинурії.
13. Клініка, генетика та діагностика адреногенітального синдрому.
14. Клініка, генетика та діагностика синдрому Елерса-Данлоса.
15. Клініка, генетика та діагностика онтогенетичних синдромів.
16. Хвороби геномного імпринтингу. Етіологія, патогенез, клінічні форми.

Змістовий модуль 4. Мітохондріальна патологія.

Хвороби зі спадковою схильністю

1. Загальна характеристика мітохондріальної патології.
2. Класифікація мітохондріальних хвороб.
3. Мітохондріальна спадковість.
4. Загальні принципи діагностики та лікування мітохондріальної патології.
5. Мітохондріальні хвороби, що зумовлені мутаціями мітохондріальної ДНК.
6. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Кернса-Сейра.
7. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому MELAS.
8. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому MERRF.
9. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Лебера.
10. Клініка, генетика, діагностика, терапія синдрому Пірсона.
11. Мітохондріальні хвороби, що зумовлені мутаціями ядерної ДНК.
12. Хвороби із спадковою схильністю. Визначення поняття. Загальна характеристика.
13. Мультифакторіальна патологія. Класифікація. Загальні риси мультифакторіальної патології. Група ризику при мультифакторіальній патології.
14. Схильність до полігенних захворювань. Коефіцієнт успадкування. Близнюковий метод (поняття конкордантності).

15. Моногенні та полігенні форми хвороб із спадковою схильністю.
16. Механізми розвитку хвороб із спадковою схильністю.
17. Значення спадкової схильності у загальній патології людини.
18. Спадково обумовлені патологічні реакції на дію зовнішніх факторів.
19. Екогенетичні хвороби. Причини виникнення. Залежність прояву генів від середовища.
20. Спадково-зумовлені патологічні реакції на дію зовнішніх факторів (забруднення атмосфери, харчові продукти, фізичні фактори. отруєння металами, чутливість до біологічних агентів).
21. Фармакогенетичні хвороби. Причини виникнення. Типові фармакогенетичні варіанти.

ПЕРЕЛІК ПРАКТИЧНИХ РОБІТ ТА ЗАВДАНЬ ДЛЯ ПІДСУМКОВОГО МОДУЛЬНОГО КОНТРОЛЮ

1. Провести клініко-генеалогічний аналіз спадкової патології. Сформулювати основні задачі, показання для проведення.
2. Продемонструвати методику складання родоводу, графічне зображення родоводу, з використанням стандартних символів.
3. Представлення родоводу у графічному вигляді та проведення аналізу типу успадкування захворювання або ознаки в родині
4. Продемонструвати навички збору анамнестичних даних та генеалогічної інформації;
5. Продемонструвати навички аналізу та трактування даних медико-генетичних методів дослідження
6. Продемонструвати навички огляду та фізичного обстеження пацієнта на спадкову або вроджену патологію і членів його родини.
7. Сформулювати принципи консультування (залежно від варіантів задач). Визначити основні етапи медико-генетичного консультування.
8. Провести клініко-генеалогічний аналіз при моногенній патології.
9. Провести клініко-генеалогічний аналіз при хромосомній патології.
10. Медико-генетичне консультування при полігенних захворюваннях.
11. Продемонструвати вміння діагностувати природжені морфогенетичні варіанти, правильно використовувати відповідну термінологію при описі клінічної картини та фенотипу пацієнта;
12. Продемонструвати вміння встановлювати попередній діагноз, визначати тактику обстеження та ведення хворих на хромосомну патологію.

13. Надання опису фенотипу пацієнта на хромосомну патологію або особи, яка звернулась для медико-генетичного консультування
14. Вміти трактувати результати базових методів медичної генетики (цитогенетичних, біохімічних, молекулярно-генетичних).
15. На підставі даних анамнезу, клінічної картини, результатів обстеження надати рекомендації щодо ведення вагітності та планування сім'ї.
16. Запропонувати схему та алгоритм обстеження хворих з підозрою на вроджену або спадкову патологію.