

## МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА: МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ (Лекция 4)

И.Ж. Семинский.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, курс медицинской генетики, зав. – проф. И.Ж. Семинский)

**Резюме.** В лекции изложен материал о принципах и методах медико-генетического консультирования. Приводятся показания для консультирования, отбора семей, приведена структура медико-генетической консультации, демонстрируется взаимодействие с другими медицинскими службами, обосновываются задачи и принципы работы медико-генетической службы, приведены примеры расчета риска, прогноза для конкретных наследственных синдромов и заболеваний.

*Медико-генетическое консультирование* – один из видов специализированной помощи населению, направленный на предупреждение появления в семье больных с наследственной патологией. “Этот процесс заключается в попытке квалифицированных специалистов объяснить больному или его семье диагноз, тип наследования, основные проявления, течение и доступное лечение наследственного заболевания; помочь семье принять решение относительно репродуктивного поведения, помочь обратившимся адаптироваться к наличию больного в семье и риску повторения этой болезни” (определение рабочего комитета Американского общества по генетике человека).

Глобальными задачами медико-генетического консультирования с точки зрения организации практического здравоохранения является создание сети генетических учреждений, легко доступных для всех нуждающихся во враче-генетике. По данным ВОЗ 8-10% семей необходима консультация генетика, а реально получают ее 1-2%.

С медицинской точки зрения, задача медико-генетического консультирования заключается в постановке точного диагноза и определении медико-генетического прогноза в семье, а также в выборе профилактических мероприятий для предупреждения рождения больного ребенка. Медико-генетический прогноз содержит три элемента: расчет риска, оценка медицинских и социальных последствий, перспектива применения пренатальной диагностики. Окончательное решение о дальнейшем деторождении принимает только семья. Задача консультанта – довести медицинскую информацию в доступном для больного виде.

С социальной точки зрения, задача медико-генетического консультирования – оценка уровня понимания членами семьи последствий наличия наследственного заболевания и помощь семье в принятии правильного решения относительно репродукции.

Основным структурным подразделением, осуществляющим генетическую помощь населению,

является медико-генетическая консультация (МГК). Реальными ее задачами являются: установление точного диагноза наследственного заболевания, определение типа наследования заболевания в данной семье, расчет риска повторения болезни в семье, определение наиболее эффективного способа профилактики. В штат МГК обязательно входят врачи: клинические генетики, цитогенетики, акушеры-гинекологи, желательно в штате иметь психолога, а также привлекать для консультирования специалистов других медицинских специальностей (невропатолог, эндокринолог, ортопед, окулист). В 2000 году в России функционировали 84 МГК (из них 7 являются федеральными центрами (Москва – 5, Санкт-Петербург – 1, Томск – 1), межрегиональными – 10, остальные – областными).

Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

- рождение ребенка с врожденным пороком развития,
- отягощенный семейный анамнез,
- задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка,
- хроническое невынашивание беременности (повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения),
- близкородственные браки,
- воздействие тератогенов в первые 3 месяца беременности,
- неблагоприятное протекание беременности.

В принципе каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и, безусловно, после рождения больного ребенка (ретроспективно).

Врач-генетик выполняет две основные функции. Во-первых, он помогает коллегам поставить диагноз, используя при дифференциальной диагностике специальные генетические методы, и, во-вторых, определяет прогноз здоровья будущего потомства (или уже родившегося). При этом все-

гда перед врачом возникают врачебные, генетические и деонтологические проблемы; на разных этапах консультирования преобладают то одни, то другие.

Медико-генетическая консультация состоит из 4 этапов: диагноз, прогноз, заключение, совет. При этом необходимо откровенное и доброжелательное общение врача-генетика с семьей больного. Консультирование всегда начинается с уточнения диагноза наследственной болезни, поскольку точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации. Лечащий врач, прежде чем направить больного в медико-генетическую консультацию, должен с помощью доступных ему методов максимально уточнить диагноз и определить цель консультации. Необходимо еще применение генеалогического, цитогенетического, биохимических и других специальных генетических методов (например, определять сцепление генов или использовать молекулярно-генетические методы и т. п.). В таких случаях больного направляют на медико-генетическую консультацию и врач-генетик помогает лечащему врачу в постановке диагноза. При этом может возникнуть необходимость направления больного или его родственников на дополнительные исследования. Врач-генетик ставит перед другими врачами (невропатологом, эндокринологом, ортопедом, окулистом и др.) конкретную задачу – распознать симптомы предполагаемой наследственной болезни у больного или его родственников. Сам врач-генетик не может быть столь “универсальным” врачом, чтобы в полном объеме знать клиническую диагностику нескольких тысяч наследственных болезней.

На первом этапе консультирования перед врачом-генетиком возникает много сугубо генетических задач (генетическая гетерогенность болезни, унаследованная или вновь возникшая мутация, средовая или генетическая обусловленность данного врожденного заболевания и т.д.), к решению которых он подготовлен в процессе специализации.

Уточнение диагноза в медико-генетической консультации проводится с помощью генетического анализа, что и отличает врача-генетика от других специалистов. С этой целью генетик пользуется генеалогическим, цитогенетическим и молекулярно-генетическими методами, а также анализом сцепления генов, методами генетики соматических клеток. Из негенетических методов широко используются биохимические, иммунологические и другие параклинические методы, которые помогают постановке точного диагноза.

*Генеалогический метод* при условии тщательного сбора родословной дает определенную информацию для постановки диагноза наследственной болезни. В тех случаях, когда речь идет о еще неизвестных формах, генеалогический метод позволяет описать новую форму заболевания. Если в родословной четко прослеживается тип наследования, то консультирование возможно даже при

не установленном диагнозе. В медико-генетической консультации указанный метод применяется во всех случаях без исключения.

*Цитогенетическое исследование*, как свидетельствует опыт работы многих консультаций, применяется не менее чем в 10% случаев консультаций. Это обусловлено необходимостью прогноза для потомства при установленном диагнозе хромосомной болезни и уточнением диагноза в неясных случаях при врожденных пороках развития. Со всеми этими проблемами часто встречаются в практике консультирования. Обследуют, как правило, не только пробандов, но и родителей.

*Биохимические, иммунологические и другие параклинические методы* не являются специфичными для генетической консультации, но применяются так же широко, как и при диагностике наследственных болезней.

После уточнения диагноза определяют прогноз для потомства. Врач-генетик формулирует генетическую задачу, решение которой основывается либо на теоретических расчетах с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики, либо на эмпирических данных (таблицы эмпирического риска).

Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям как два последних этапа могут быть объединены. Письменное заключение врача-генетика обязательно для семьи, потому что члены семьи могут возвратиться к обдумыванию ситуации. Наряду с этим необходимо устно в доступной форме объяснить смысл генетического риска и помочь семье принять решение.

Заключительные этапы консультирования требуют самого пристального внимания. Как бы ни совершенствовались методы расчета риска (эмпирического или теоретического), как бы полно ни внедрялись достижения медицинской генетики в работу консультаций, нельзя получить желаемый эффект от консультирования, если, больные неправильно поймут объяснение врача-генетика.

Для достижения цели консультации при беседе с больными следует учитывать уровень их образования, социально-экономическое положение семьи, структуру личности и взаимоотношения супругов. Многие больные не подготовлены к восприятию информации о наследственных болезнях и генетических закономерностях. Одни склонны чувствовать вину за случившееся несчастье, и страдают от комплекса неполноценности, другие вполне серьезно доверяют прогнозам, основанным на “рассказах знакомых”, третьи приходят в консультацию с нереальными запросами или ожиданиями в связи с тем, что они были неправильно осведомлены о возможностях генетической консультации (в том числе иногда лечащими врачами). При этом необходимо иметь в виду, что почти все консультирующиеся супруги хотят иметь ребенка (иначе бы они не обращались за консультацией).

На медико-генетическую консультацию целесообразно направлять супругов не раньше, чем через 3-6 мес. после постановки диагноза наследственной болезни, так как в этот период происходит адаптация к возникшей ситуации в семье, а раньше какая-либо информация о будущих детях плохо воспринимается.

Тактика врача-генетика в помощи больным в принятии решения окончательно не определена. В любом случае, окончательное принятие решения о деторождении остается за семьей.

Рассмотрим некоторые принципы и примеры расчета генетического риска.

Генетический риск – это вероятность появления определенной наследственной патологии у обратившегося за консультацией или у его потомков. Он определяется путем расчетов, основанных на генетических закономерностях, или с помощью эмпирических данных. Возможность рассчитать генетический риск зависит в основном от точности диагноза и полноты генеалогических данных. Родословная должна включать информацию не

менее чем о трех поколениях. Большое значение имеет выявление кровного родства между консультируемыми супругами; изучение состояния здоровья монозиготных близнецов, если такие есть в родословной; обследование как больных, так и здоровых членов семьи; сведения о выкидышах, мертворождениях.

Правильный сбор и анализ родословной дают возможность провести консультацию даже в тех случаях, когда диагноз точно установить не удается.

Генетический риск до 5% оценивается как низкий и не считается противопоказанием к деторождению в данной семье. Риск от 6 до 20% принято считать средним; в этом случае рекомендации относительно планирования дальнейших беременностей зависят не только от величины риска, но и от тяжести медицинских и социальных последствий конкретного наследственного заболевания, а также от возможности пренатальной диагностики. Если генетический риск превышает 20%, то в отсутствие методов пренатальной диаг-

Таблица 1.  
Вероятности фенотипов потомства при известных генотипах обоих родителей  
(Э. Мерфи, Г. Чейз, 1979)

| Тип наследования                       | Генотип отца | Генотип матери | Сыновья |                           |          | Дочери  |                           |          |
|----------------------------------------|--------------|----------------|---------|---------------------------|----------|---------|---------------------------|----------|
|                                        |              |                | больные | здоровые носители болезни | здоровые | больные | здоровые носители болезни | здоровые |
| Аутосомно-доминантный                  | AA           | AA             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |
|                                        | AA           | Aa             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |
|                                        | AA           | aa             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |
|                                        | Aa           | AA             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |
|                                        | Aa           | Aa             | 3/4     |                           | 1/4      | 3/4     |                           | 1/4      |
|                                        | Aa           | aa             | 1/2     |                           | 1/2      | 1/2     |                           | 1/2      |
|                                        | aa           | AA             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |
|                                        | aa           | Aa             | 1/2     |                           | 1/2      | 1/2     |                           | 1/2      |
| Аутосомно-рецессивный                  | AA           | AA             |         |                           | 1        |         |                           | 1        |
|                                        | AA           | Aa             |         | 1/2                       | 1/2      |         | 1/2                       | 1/2      |
|                                        | AA           | aa             |         | 1                         |          |         | 1                         |          |
|                                        | Aa           | AA             |         | 1/2                       | 1/2      |         | 1/2                       | 1/2      |
|                                        | Aa           | Aa             | 1/4     | 1/2                       | 1/4      | 1/4     | 1/2                       | 1/4      |
|                                        | Aa           | aa             | 1/2     | 1/2                       |          | 1/2     | 1/2                       |          |
|                                        | aa           | AA             |         | 1                         |          |         | 1                         |          |
|                                        | aa           | Aa             | 1/2     | 1/2                       |          | 1/2     | 1/2                       |          |
| Доминантный, сцепленный с X-хромосомой | A            | AA             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |
|                                        | A            | Aa             | 1/2     |                           | 1/2      | 1       |                           |          |
|                                        | A            | aa             |         |                           | 1        | 1       |                           |          |
|                                        | a            | AA             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |
|                                        | a            | Aa             | 1/2     |                           | 1/2      | 1/2     |                           | 1/2      |
|                                        | a            | aa             |         |                           | 1        |         |                           | 1        |
| Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой | A            | AA             |         |                           | 1        |         |                           | 1        |
|                                        | A            | Aa             | 1/2     |                           | 1/2      |         | 1/2                       | 1/2      |
|                                        | A            | aa             | 1       |                           |          |         | 1                         |          |
|                                        | a            | AA             |         |                           | 1        |         | 1                         |          |
|                                        | a            | Aa             | 1/2     |                           | 1/2      | 1/2     | 1/2                       |          |
|                                        | a            | aa             | 1       |                           |          | 1       |                           |          |

[Redacted]

[Redacted]

|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

[Redacted]

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |            |            |
| [Redacted] | [Redacted] |            |            |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |            |
|            |            | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

|            |            |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|

[Redacted]

[Redacted]

Таблица 3.

Некоторые заболевания с наследственной предрасположенностью или неясным типом наследования

| Заболевание                                 | Дополнительные условия | Риск, %    |               |
|---------------------------------------------|------------------------|------------|---------------|
|                                             |                        | для sibсов | для потомства |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки   | взрослая форма         | 9          |               |
|                                             | детская форма          | 3          |               |
| Ювенильный цирроз печени                    |                        | 10         |               |
| Псориаз                                     |                        | 16         | 20            |
| Гигантские невусы и бородавчатые гемангиомы |                        | 2-4        |               |
| Диффузный токсический зоб                   |                        | 10         |               |
| Гипофизарная карликовость                   | спорадические случаи   | 5          |               |

**Злокачественные опухоли**

|                           |     |  |
|---------------------------|-----|--|
| Прямой кишки              | 5   |  |
| Желудка                   | 5   |  |
| Молочной железы           | 6-7 |  |
| Предстательной железы     | <1  |  |
| Щитовидной железы         | <1  |  |
| Тела матки                | 6-7 |  |
| Шейки матки               | <1  |  |
| Опухоль Вильмса           | 5   |  |
| Пищевода, легких, гортани | <1  |  |

**Аллергические заболевания**

|                            |      |  |
|----------------------------|------|--|
| Атопический дерматит       | 16   |  |
| Бронхиальная астма         | 8-9  |  |
| Системная красная волчанка | 2-10 |  |
| Ревматоидный артрит        | 5    |  |

# THE MEDICAL GENETIC: GENETIC COUN- CELING (Lecture 4)

I.J. Seminsky

(Irkutsk State Medical University)

There are the system of genetic counseling, which include diagnostics, defining of the type hereditary, prognosis and consulting to family. Genetic counseling mast helping 8-10% of all family. The staff on MGC there are clinical genetic, cytogenetic, peditre, gynaecologist and other specialists. The main task of genetic counselling – prevention of hereditary diseases.

**Литература**

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: Медицина, 1997. – 288с.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 415с.
4. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике: Учебно-методическое пособие. – М., 1991. – 95с.
5. Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека: Уч. пособие, Ростов-на-Дону. – Феникс, 1997. – 368с.
6. Прозорова М.В. Медико-генетическое консультирование при хромосомных болезнях и их пренатальная диагностика. – СПбМАПО, 1997. – 15с.
7. Тератология человека. Изд. 2-е / Под ред. Г.И. Лазюка. – М: Медицина, 1991.
8. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека, Т.1: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 312с.