

Генетика репродукції: сучасні можливості та перспективи розвитку в Україні

22 червня 2017 р. в Києві у рамках навчального проекту *International Forum of Reproductive Medicine (IFRM)* відбулася медична конференція «Генетика в репродукції», організована медичним центром «Мати та дитина». У заході взяли участь лікарі — акушери-гінекологи, генетики, ендокринологи, урологи, репродуктологи та лікарі загальної практики — сімейної медицини.

IFRM — щорічний міжнародний науково-практичний форум репродуктивної медицини, який проходить раз на рік, запрошуючи до дискусії лікарів різних спеціальностей, зацікавлених в актуальній інформації в цій галузі медичних знань.

Мета форуму — представити досягнення і новітні технології в сфері гінекології, репродукції людини, ендоскопії, хірургії та пластичної хірургії в гінекології, окреслити напрямки і перспективи розвитку галузі, поділитися світовим досвідом й унікальними знаннями, а також представити нові теоретичні та практичні підходи до підвищення ефективності лікування.

Формат IFRM передбачає лекційно-дискусійне навчання лікарів із залученням іменитих спікерів. На форумі були присутні всесвітньо відомі доповідачі, які поділилися своїм досвідом, розповіли про клінічні дослідження і наукові досягнення, що впливають на майбутнє галузі.

У рамках заходу провідні вітчизняні фахівці та іноземні колеги висвітлили й обговорили такі важливі теми:

- сучасні підходи до перинатальної тактики при народженні вадах розвитку (ВВР) у плода;
- діагностика складних випадків генетичної патології та ВВР у вагітних;
- гени гемостазу;
- генетика в репродуктології. Сучасний стан та перспективи розвитку.

Роботу конференції відкрила вступна доповідь, яку запропонували учасникам заходу **Наталія Данкович**, доктор медичних наук, генеральний директор медичного центру «Мати та дитина», та **Марина Зеленська**, медичний директор центру «Мати та дитина», кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Перш за все, **Н. Данкович** подякувала лікарям за довіру до клініки, яку вони висловлюють своєю співпрацею, беручи участь в конференції: «Завдяки вашій довірі, ми три роки лідеруємо в цій сфері. Протягом минулого року нами зроблено 3500 ембріотрансферів, але пишаємося ми не кількістю, а насправді високим відсотком ефективності нашої роботи. Цю доповідь ми готували, ґрунтуючись на результатах роботи нашої клініки. Але, як не прикро, потрібно зауважити, що загалом генетика репродукції перебуває в Україні в зародковому стані. Це тим більше прикро, що виною тому аж ніяк не відсутність фахівців або технічних можливостей в нашій країні, а гострої фінансовий бік питання».

У багатьох розвинених країнах світу, наприклад у Німеччині, давно вже усвідомили, що питання репродукції — це питання державного рівня, а якщо так, відповідно, необхідно надавати своїм громадянам фінансову підтримку, піклуючись про те, щоб люди в цій країні мали потомство», — упевнена лікар.

М. Зеленська, продовжуючи цю тему, окреслила актуальну ситуацію щодо медико-генетичної допомоги населенню в нашій країні: «Мусимо констатувати, що наразі в Україні демографічна криза. Згідно

з даними Державного комітету статистики України (січень 2017 р.), населення нашої країни становить 42 759 700 осіб, у тому числі в репродуктивно активному віці — 26 613 300. Це — 62,2% осіб», — повідомила спікер.

Щодо тенденції дітнородження, то проблема, на думку доповідача, загострюється, народжуваність в Україні знизилася до критичного рівня, а за найпесимістичнішими твердженнями деяких експертів, Україна вже перетнула межу зниження народжуваності, за якою відбувається незворотне руйнування демографічного потенціалу. Виділити одну жасу причину, що призвела до такого стану, неможливо, їх ціла низка — від економічних, соціальних до біологічних факторів. На офіційному обліку МОЗ України знаходиться приблизно 50 тис. сімейних пар, які не можуть мати дітей. Розв'язати цю проблему можна за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Так, за допомогою ДРТ, у 2015 р. в Україні народилися близько 5000 дітей (це 1,2% від всіх новонароджених).

Основним дієвим інструментом у роботі сучасного акушера-гінеколога є медико-генетичне консультування (МГК) на етапі планування вагітності. А коли вагітність уже настала, пацієнтці у I та II триместр вагітності лікар може запропонувати пренатальний скринінг, але, на жаль, далеко не кожен спеціаліст, консультуючи свою пацієнтку, усвідомлює, що повноцінний пренатальний скринінг може бути реалізований за умови проведення біохімічної частини досліджень і фетометрії. Ключ до об'єктивної оцінки, як підкреслила **М. Зеленська**, саме у поєднанні цих частин обстежень. Тому лікареві, який займається пренатальною діагностикою, необхідно проходити спеціальні курси з підвищення кваліфікації, постійно удосконалювати свій професіоналізм. Найбільш часто для пренатальної діагностики в Україні використовують такі програми, як «Астрайя» («Astraia») і «Приска» («PRISKA»). За цими програмами можна визначити поєднаний ризик за сукупністю факторів, що, своєю чергою, дає можливість чітко встановити показання до інвазивної пренатальної діагностики.

Обов'язково враховувати в своїй роботі потрібно також і віковий фактор. Сьогодні вік жінки, що вирішила народжувати вперше, — 25–35 років. Це загальносвітова тенденція, вплинути на яку дуже складно і залишається тільки констатувати, що подружжя, яке має проблему неплідності і звертається до клініки репродуктивної медицини після 35 років, має досить низькі шанси отримати власну дитину у зв'язку з проблемами, що стосуються медичної генетики. Невипадково саме вік є першим показником серед інших показань до МГК.

Показаннями до МГК є:

- вік старше 35 років;
- наявність двох спонтанних викиднів (абортів) на ранніх термінах вагітності;
- наявність у сім'ї дитини або плода з хворобою Дауна, іншими хромосомними аномаліями з множинними ВВР, сімейне носійство генетичної патології;
- моногенні захворювання, діагностовані в сім'ї чи у близьких родичів;
- застосування ліків, що мають тератогенний вплив на ранніх термінах вагітності;
- перенесені вірусні захворювання (гепатит, краснуха, токсоплазмоз тощо);
- опромінення до зачаття;
- преімплантаційна діагностика ембріона в програмах ДРТ;
- непліддя.



До питання показань до виконання МГК Н. Данкович додала, що не може погодитися з тим, аби лікарями буквально сприймався перший пункт, а саме — вік старше 35 років. Адже це може дещо дезорієнтувати і пацієнта, і лікаря: «Інколи МГК необхідне і у більш ранньому віці (23 роки і навіть молодше). Крім того, не потрібно забувати, що консультацію отримує не тільки жінка, а й її чоловік».

Отже, потрібно застосовувати клінічне мислення і не зосереджуватися тільки на вікових даних пацієнта. Безумовно, консультувати всі пари неможливо. Це неможливо навіть фізично, адже лікар, що працює з генетичною патологією, зазвичай витрачає по 2–3 год на кожного пацієнта, тож 35 років і більше — це вік, який є для лікаря приводом багато разів зважити всі ризики, аби не давати людям хибної надії», — вважає лікар.

Наступним обговорювалося питання інвазивної діагностики. Перш за все М. Зеленська підкреслила, що для пацієнтів це складний крок і навіть великий стрес. Шлях до вагітності у практиці ДРТ тернистий, тож, коли настає довгоочікувана вагітність, а позаду залишилися цикли стимуляції, накопичено певну кількість ембріонів тощо, і постає питання необхідності проведення амніоцентезу, прийняти таке рішення пацієнтам вкрай важко. Отже, трапляються випадки, коли пацієнти відмовляються від цієї процедури. На жаль, потім це має негативні наслідки. Лікар наведе декілька прикладів з власної практики, які яскраво демонструють, що, окрім медичних знань і навики, фахівцю необхідно вміти переконувати пацієнта, коли це необхідно.

М. Зеленська також надела статистичні дані щодо інвазивної діагностики в Україні та в медичному центрі «Мати та дитина». У підсумку: на кожні 19 проведених амніоцентезів у двох випадках патологія підтверджується. А підтверджена патологія — це можливість свідомого вибору для батьків — переривати вагітність за медичними показаннями чи народжувати дитину з тяжкою вродженою патологією.

Значно складніші питання потрібно вирішувати при веденні багатоплідної вагітності. Адже, якщо діагностовано патологію у одного плода, а інший — здоровий, постає важкий вибір: дати життя обом дітям чи перервати вагітність, адже відомо, що фетотомія може (у більшості випадках) призвести до загибелі другого плода. «Отже, на сьогоднішньому етапі розвитку медицини лікар знаходиться у дуже складній ситуації щодо взаємовідносин із пацієнтом. Тому необхідна наявність нормативних документів, інформованої згоди пацієнта, детальне консультування пацієнта, що не має становити 7–10 хв спілкування. Рішення має прийматися спільно із пацієнтами, і зони відповідальності мають бути поділені. Необхідно також налагоджувати постійну міждисциплінарну взаємодію, яка дозволяє досягати більш якісних результатів», — підкреслила М. Зеленська.

Вона також повідомила, що медичний центр «Мати та дитина» протягом певного часу використовує тест, що дозволяє визначити фетальну ДНК (cf ДНК) у крові матері, перевагою якого є те, що це неінвазивна процедура. Натомість досвід використання цього тесту продемонстрував його достатню ефективність при одноплідній вагітності, проте стосовно двійні його дієвість викликає сумніви (наразі з цим погоджуються і розробники цієї методики). Тому використання такого тесту є доцільним у випадку одноплідної вагітності.

Аналізуючи первинну медичну документацію в клініці, спеціалісти дійшли висновку, що у 12% випадків відбувалася втрата вагітності, досягнутої за допомогою ДРТ, під час якої не проводили преімплантаційну генетичну діагностику (ПГД) ембріонів у період від моменту позитивного результату на виявлення хронічного гонадотропіну людини до проведення ультразвукового підтвердження. Якщо ж ПГД було зроблено, відсоток знижувався вдвічі — до 6%.

Отже, проведення ПГД значно підвищує можливість імплантації здорового

ембріона, який розвиватиметься надалі. У деяких країнах, наприклад в Іспанії, США, Німеччині тощо, ПГД є обов'язковим при веденні пацієнтів, що беруть участь у програмах ДРТ.

Під час конференції спеціалісти докладно розповіли про саму процедуру ПГД, яка є наразі нескладною для ембріологів (принципні тих, що пройшли спеціальне навчання), з одного боку, а з іншого — вона не має жодних побічних ефектів для ембріона, натомість дає можливість підвищити потенціал у циклах екстракорпорального запліднення з відбором генетично здорового ембріона.

На жаль, далеко не всім ВВР можна запобігти, але ПГД дозволяє формувати оптимальну тактику ведення цих пацієнтів.

Як не сумно констатувати, на сьогодні в нашій країні не спостерігається тенденції до зменшення кількості новонароджених з ВВР.

Так, за даними «Довідника надання медико-генетичної допомоги в Україні» Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у 2015 р. зареєстровано ВВР:

- нервової системи — 334, у тому числі аненцефалії — 15, енцефалоцеле — 11, розщеплення хребта — 97;
- очей, обличчя — 151;
- серцево-судинної системи — 2246;
- дихальної системи — 77;
- піднебіння — 390;
- шлунково-кишкового тракту — 356 (атрезія стравоходу — 69, атрезія ануса — 67);
- статевих органів — 1441 (крипторхізм — 600, гіпоспадія — 652);
- кістково-м'язової системи — 2110.

Отже, як видно навіть із цієї статистичної довідки, яку напевно можна вважати релевантною (через недосконалість системи збору статистичних даних), ВВР чимало, тож питання їх профілактики є для нашої системи охорони здоров'я надто актуальними, аби ігнорувати можливості медико-генетичної служби України, яку необхідно розвивати. На сьогодні структура і штати цієї служби (за даними «Довідника надання медико-генетичної допомоги в Україні», 2015) становлять:

- пологові будинки — 74;
- жіночі консультації — 342;
- акушерсько-гінекологічні відділення — 917;
- центри планування сім'ї — 81;
- медико-генетичні центри — 76 (у тому числі 47 районних, 23 обласних, 6 міжрайонних);
- посада генетика за штатним розкладом — 331;
- працює 214 генетиків (у тому числі 29 завдувачів медико-генетичних лабораторій, 53 лікарів-генетиків; 20 акушерів-гінекологів; 12 педіатрів; 4 ендокринологів; 59 лікарів з ультразвуковою діагностикою; 21 лаборанта-генетика).

Значення цієї служби складно переоцінити, адже до моменту її створення не існувало центрів планування сім'ї, що призводило



до величезної кількості абортів тощо. Отже, поступово (можливо, повільніше, аніж хотілося б), але, завдяки діяльності медико-генетичної служби, ситуація покращується.

Актуальною, на думку М. Зеленської, залишається кадрова проблема: «Адже мало провести діагностування, потрібно ще й правильно інтерпретувати результати досліджень. Крім того, фінансовий бік питання теж складно врегулювати. Для того щоб відкрити генетичну лабораторію (за умови, що приміщення для неї вже є), потрібно близько мільйона доларів США. Ця цифра зростає більше як удвічі, якщо додати вартість секвенатора й інші витрати (навчання персоналу, витратні матеріали тощо). Можна уявити собі, яку кількість досліджень потрібно виконувати, аби ця генетична лабораторія працювала максимально ефективно і в ній можна було б виконувати більш серйозні дослідження, аніж, скажімо, каріотипування. Отже, рентабельність такої лабораторії залежить від того, наскільки вона буде затребувана. В інших країнах світу, де аспектам генетичної діагностики приділяють більше уваги (і не дарма!), питання рентабельності взагалі не звучить», — зауважила лікар.

Підсумовуючи цю змістовну доповідь, Н. Данкович поділилася своїм баченням щодо очікуваних результатів роботи медичного центру «Мати та дитина» в напрямку запобігання ВВР і генетичній патології.

Перш за все, це запобігання виникненню ВВР в результаті проведення МГК пари на етапі планування вагітності; використання сучасних методик селекції ембріонів (преімплантаційна цитогенетична діагностика) на етапі запліднення; проведення якісної пренатальної діагностики у I та II триместр вагітності (своєчасне виявлення ВВР і генетичної патології); використання сучасних методів інвазивної та неінвазивної пренатальної діагностики при наявності показань і, зрештою, інтранатальна диспансеризація плода.

Продовжила конференцію Людмила Лівшиць, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу геноміки людини Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, яка представила доповідь «Можливості та перспективи досліджень геному людини в практиці генетики репродукції».

Зокрема, професор нагадала присутнім, з чого розпочалися дослідження геноміки людини, коли активного розвитку набула програма «Геном людини» (1990 р.) — міжнародний науково-дослідний проект, головною метою якого було визначити послідовність нуклеотидів, які складають ДНК, та ідентифікувати 20–25 тис. генів у людському геномі. Цілі, як зауважила Л. Лівшиць, були поставлені дуже амбіційні, адже вважалося, що будуть з'ясовані всі питання спадкової патології людини, спадкової схильності до масових патологій (причини виникнення раку, хвороби Альцгеймера тощо). Окрім міжнародної програми, над цією проблематикою працювали і національні проекти, у тому числі й колишнього Союзу. З цієї програми, власне, розпочався розвиток геноміки в Україні.

У ході досліджень стало зрозуміло, що досягти поставленої мети на прикладі одного або двох людей (як це і відбувалося в рамках проекту) неможливо, тому практично паралельно з програмою «Геном людини» розпочалася робота з дослідження різноманітності геному людини, в якій доповідач брала участь. У результаті цих досліджень стало очевидним, що геноми людей дуже відрізняються, було відкрито велику кількість поліморфізмів, які, як виявилось, дуже розповсюджені. Ці поліморфні варіанти почали вивчати як маркери спадкових схильностей до багатьох мультифакторних захворювань; вони стали фармакомаркерами, що свідчать про чутливість людини до лікарських засобів і схильність до побічних ефектів цих препаратів. Паралельно з вивченням поліморфних варіантів розвивалася нутригеноміка — наука про вплив харчування людини (або інших живих істот, наприклад домашніх тварин) на експресію генів.

Наразі триває проект «1000 геномів», націлений на складання каталогу варіацій геному людини, у тому числі варіацій,



що спричиняють різні захворювання. У рамках проекту проводиться вивчення порушень — від найменших збоїв у ДНК до великих генетичних помилок. Наразі вже проведено секвенування геному понад декількох тисяч здорових людей із різних регіонів світу (Європи, Америки та Східної Азії), вивчено різницю в генетичному наборі, а також його взаємозв'язок із різноманітними захворюваннями. Дослідження показує, що кожна здорова людина має близько 400 вад у ДНК. Більшість із них є «мовчазними мутаціями», які жодним чином не впливають на здоров'я людини, хоча можуть викликати серйозні проблеми у майбутніх поколіннях. Інші мутації, які пов'язують із такими захворюваннями, як рак або інфаркт міокарда, можуть проявитися в старшому віці.

Надалі на базі проектів, про які йшлося, було розпочато ще декілька програм, дослідження в рамках яких триває до сьогодні. Усі ці роботи слугували поштовхом до виникнення та розвитку такого потужного наукового напрямку, як біоінформатика, яка тепер неабияк сприяє вивченню спадкової патології та розвитку її діагностики, у тому числі й при використанні методів ДРТ.

Чимало корисної інформації для практикуючих лікарів містила доповідь фахівців Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України» професора Ірини Гордієнко, доктора медичних наук, завідувача відділення медицини плода, та професора Олексія Слепова, доктора медичних наук, керівника відділення хірургічної корекції вроджених вад розвитку у дітей. Експерти висвітлили тему сучасних підходів до перинатальної тактики при ВВР дітей.

Цю тему також продовжили провідний науковий співробітник Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», кандидат медичних наук Олена Тарапурова і старший науковий співробітник, кандидат медичних наук Ганна Гребініченко.

Велике зацікавлення лікарів викликала доповідь «Гени гемостази» доктора медичних наук, професора Віталія Заболотнова (Житомирський обласний перинатальний центр).

Завершив програму конференції Костянтин Шестопал, лікар з ультразвукової діагностики медичного центру «Мати та дитина». Його доповідь мала характер майстер-класу, адже говорив лікар про діагностику складних випадків генетичної патології та ВВР, провів аналіз на базі даних медичного центру «Мати та дитина».

Тетяна Стіванко,
фото Сергія Бека