Лекция по генетике №10

Медико-генетическое консультирование. Дородовая диагностика. Подходы к лечению наследственных болезней.

Медико-генетическое консультирование -

- Специализированный вид медицинской помощи, направленный на предупреждение появления в семьях больных детей
- Проспективное консультирование – производится до рождения ребенка
- Ретроспективное – после появления в семье больного ребенка

В ходе консультации семья должна получить ответы на следующие вопросы:

- Какова природа заболевания?

  (Не всякое врожденное заболевание является наследственным)
- Как лечить заболевание?
- Чем оно заканчивается?
- Возможно ли его появление у других детей в семье?

Задачами врача-генетика является:

- Поставить диагноз
- Рассчитать генетический риск
- Донести информацию до семьи
- (Показателем того, что консультация проведена успешно, будет принятие родителями обдуманного адекватного решения)

Этапы МГК

Первое посещение

- Сбор генетического анамнеза и построение генеалогического древа
- Осмотр пробанда (и его родственников) - анализ фенотипа.
- Работа с литературой и компьютерными базами данных
- Назначения необходимых лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов
- Психологическая поддержка семьи, договоренность о следующей встрече

Итак,

- **1. Составление родословной**

- Это процесс активный, у семьи выспрашивают все подробности родства, были ли выкидыши, мертворождения, кто чем болел, когда и от чего умер, кто как выглядел.

Затем,

- **2. Анализ фенотипа**.

- Генетик особое внимание уделяет деталям строения и мелким анатомическим особенностям.
- У генетиков своя терминология.
- С.Н.Давиденков писал: «Плох тот педиатр, который не разденет и не осмотрит родителей» (мой вольный пересказ)

ДАВИДЕНКОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ (25.08.1880 - 2.07.1961);

- - крупнейший невропатолог и генетик человека. В области медицинской генетики изучал наследственные болезни нервной системы, разрабатывал основы медико-генетического консультирования, изучал генетические и средовые причины клинического полиморфизма наследственных болезней и эволюционные аспекты невропатологии

Итак, 2. анализ фенотипа

Наиболее тщательно изучаются лицо, глаза,

Антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, телекант, гетерохромия радужек

эпикант

Микроцефалия, монголоидный разрез глаз

Грубые черты лица (гаргоилизм) при мукополисахаридозах

Тригоноцефалия, метопический шов

Челюсти, ротовая полость,

микрогнатия

«Готическое» нёбо

макроглоссия

олигодонтия

Аномальные уздечки во рту

Уши,

Низко посаженные уши

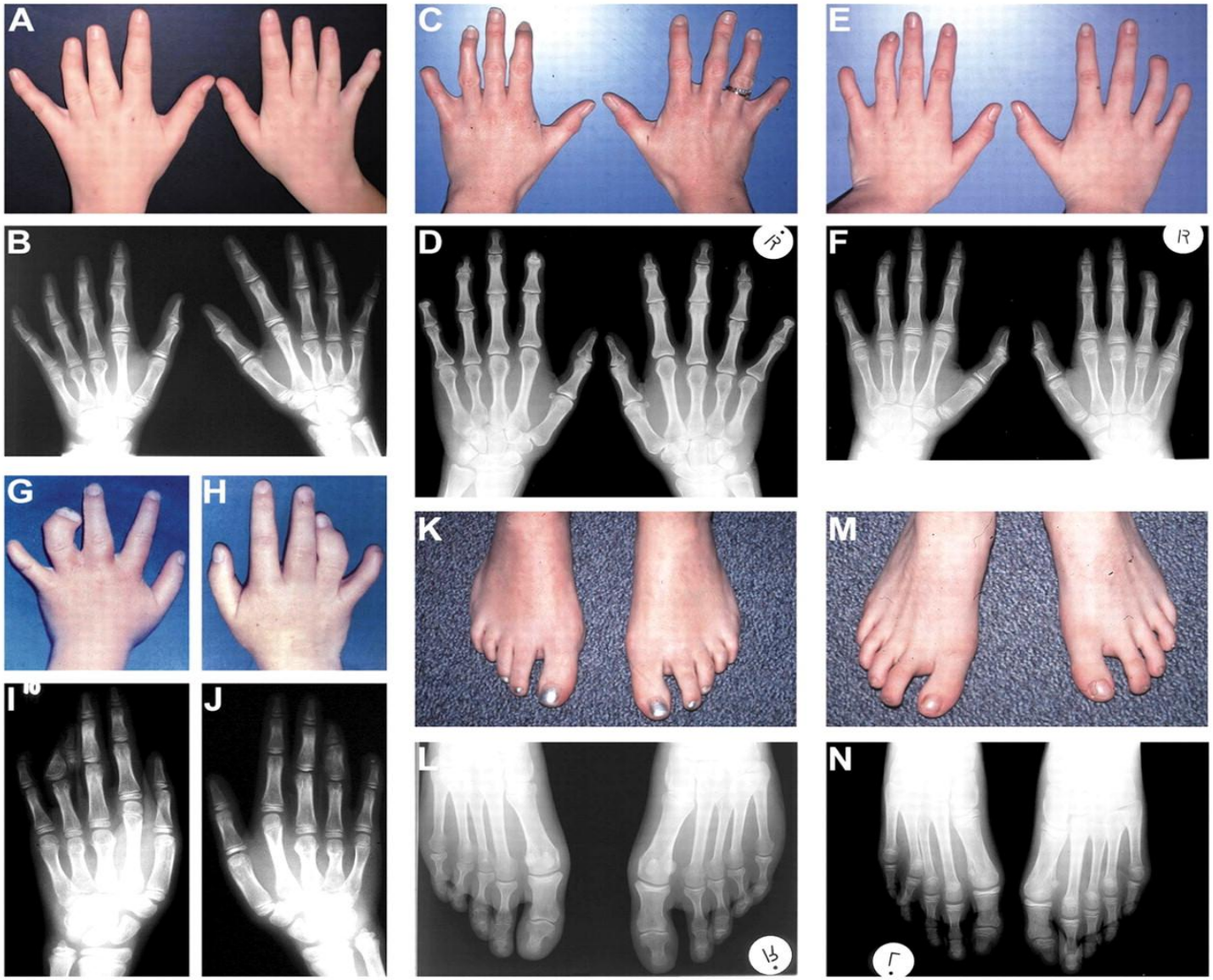
микротия

Периаурикулярные выросты

Атрезия слухового прохода

Периарикулярные ямки и складки

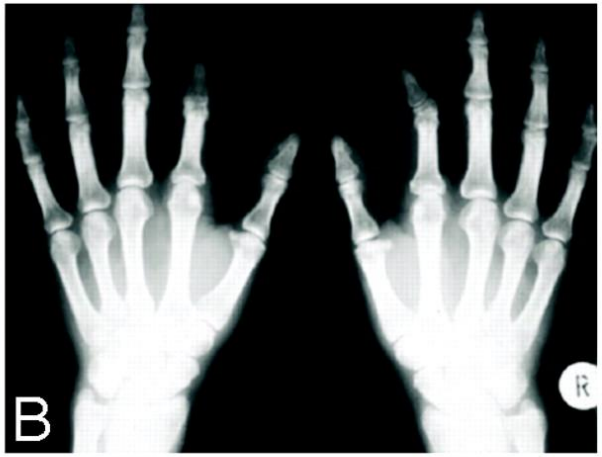
Кисти и стопы



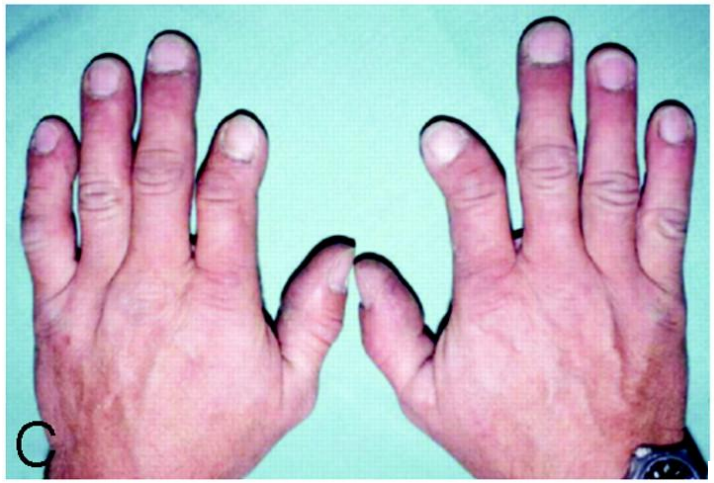
арахнодактилия

камптодактилия

Брахидактилия и клинодактилия



Клинодактилия мизинца



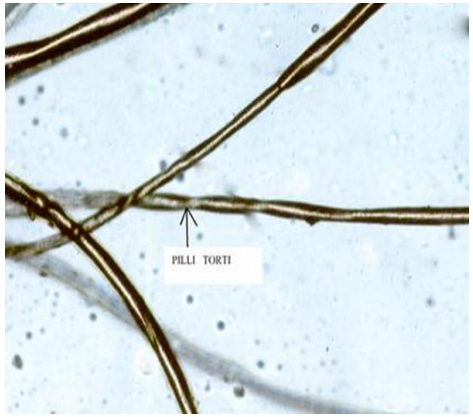
Брахи- и синдактилия

Кожа, ногти, волосы

витилиго

Дистрофия ногтей при синдроме ногтей-надколенника

Гемангиома лица при синдроме Штурге-Вебера

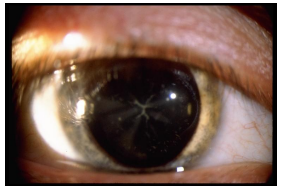


Скрученные волосы при синдроме Менкеса

Сверхрастяжимость и рубцы типа «папиросной бумаги» при синдроме Эллерса-Данлоса

Анализ фенотипа позволяет предположить диагноз

- Но иногда требуются дополнительные исследования:
- Кариотипирование
- Поиск подобного фенотипа в литературе
- Консультации специалистов (например окулиста, для выявления подвывиха хрусталика при синдроме Марфана)



Второе посещение

- Постановка диагноза
- Расчет риска
- Донесение информации до семьи
- Наблюдение и лечение
- В случае беременности – пренатальная (дородовая) диагностика

Итак, диагноз. Каковы же основные группы наследственных заболеваний?

- **Моногенные**, или менделирующие болезни (см. каталог OMIM), когда заболевание определяется одним главным геном.
- **Хромосомные** болезни, то есть геномные и хромосомные мутации
- **Мультифакториальные**, то есть обусловленные многими генами и факторами среды

1. Моногенные болезни разнообразны:

- Ферментопатии – дефекты отдельных ферментов
- Дисплазии – нарушение строения тканей
- Синдромы МВПР (множественных врожденных пороков развития) – вовлечены разные ткани и системы

(Синдром от греч. – «бегущие вместе», т.е. устойчивое сочетание симптомов)

Ферментопатии

(синдромы дизметаболизма) – дефект отдельного фермента, например:

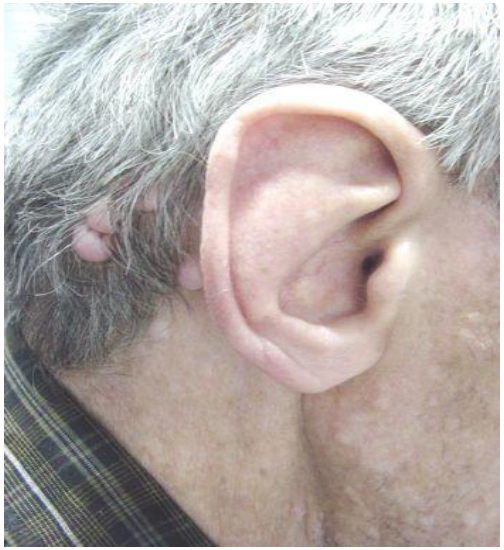
- Фенилкетонурия, АР
- Адреногенитальный синдром, АР
- Мукополисахаридозы
- Дети рождаются здоровыми, но с первых месяцев жизни клиника нарастает

Дисплазии

(при мутациях генов, экспрессирующихся в определенных тканях):

- Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена), АД * (см. сл. слайд)
- Ахондроплазия, АД
- Синдром Марфана, АД
- Ангидротическая эктодермальная дисплазия, ХР
- Дети рождаются с признаками дисплазий и клиника постепенно нарастает

Признаки нейрофиброматоза: фибромы и пятна типа «кофе с молоком». Фибромы происходят из Шванновских клеток. И меланоциты и Шванновские клетки – производные нервного гребня



Синдромы МВПР

(множественных врожденных пороков развития) как результат мутаций важных регуляторных или генов с плейотропным эффектом

- Синдром **Нунен** – аутосомно-доминантный синдром низкорослости, необычного фенотипа и врожденных аномалий (крыловидные складки шеи, короткая шея, деформация грудины, врожденные пороки сердца, крипторхизм).

http://genetics.rusmedserv.com/syndrom/user/

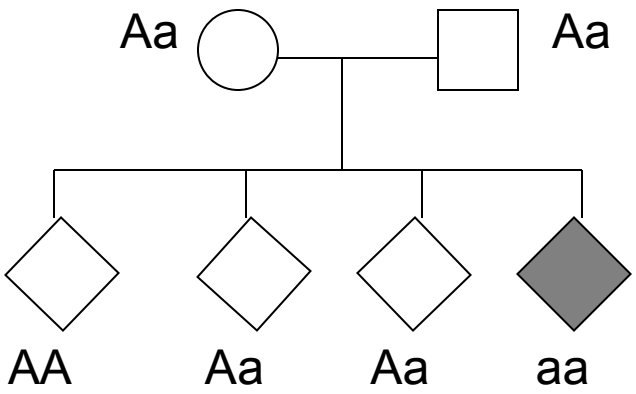
Синдром Алажилля – аутосомно-доминантный синдром

- Характерное лицо
- Внутрипеченочный холестаз
- Врожденный порок сердца
- Дефекты глазного яблока
- Малые аномалии позвоночника

http://genetics.rusmedserv.com/syndrom/user/

Генетический риск при моногенных болезнях, передающихся в семье, определяется по законам Менделя

- Что Вы уже прекрасно научились это делать на практических занятиях



Например, при аутосомно-рецессивном наследовании – 25%

Если заболевание регистрируется в семье впервые – это свидетельствует о новой мутации. Риск для следующего ребенка будет определяться популяционной частотой данной мутации, это всегда **<<1%**

Частота встречаемости разных моногенных болезней в европейской популяции

Не для запоминания

- **АД**
- Семейная гиперхолестеринемия 1 : 500
- Поликистоз почек взрослых 1 : 1250
- Хорея Гентингтона 1 : 2,500
- Сфероцитоз 1 : 5,000
- Синдром Марфана 1 : 20,000

- **AR**
- Серповидноклеточная анемия 1 : 625 (African Americans)
- Муковисцидоз 1 : 2,000 (Caucasians)
- Болезнь Тея-Сакса 1 : 3,000 (American Jews)
- Фенилкетонурия 1 : 12,000
- Мукополисахаридозы 1 : 25,000
- Галактоземия 1 : 57,000

- **XR**
- Мышечная дистрофия Дюшенна 1 : 7,000
- Гемофилия 1 : 10,000

Доля новых мутаций для некоторых моногенных болезней:

- Ахондроплазия – 80%
- Нейрофиброматоз – 40%
- Синдром Марфана – 30%
- Хорея Гентингтона – 4%
- Поликистоз почек – 1%
- Семейная гиперхолестеринемия <1%

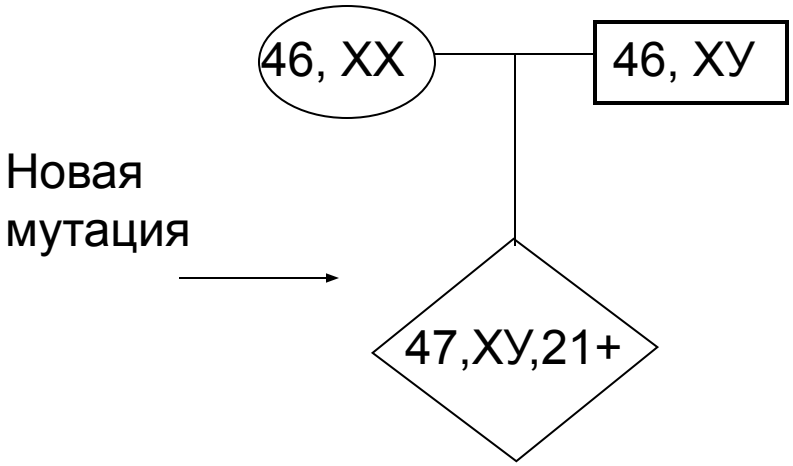
2. Хромосомные болезни

- Исследуются цитогенетическим методом.
- Включают:
- Геномные мутации – изменение числа хромосом
- Хромосомные мутации – изменение строения хромосом

Генетический риск при хромосомных болезнях рассчитывается исходя из цитогенетической картины

- Появление хромосомной или геномной мутации у ребенка при нормальном кариотипе родителей свидетельствует о новой мутации. Риск для следующего ребенка < 1%. (Но нарастает с возрастом матери.)

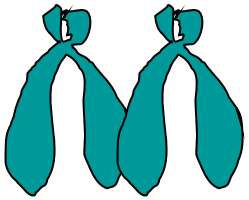
- Например, классический вариант синдрома Дауна (95% случаев) – полная трисомия (то есть трисомия во всех клетках) – результат нерасхождения хромосом в мейозе, причем почти всегда материнском.



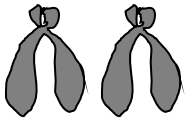
До 30 лет	Менее 1%
35 лет	1%
45 лет	10%

2. Семейные транслокации дают высокий риск

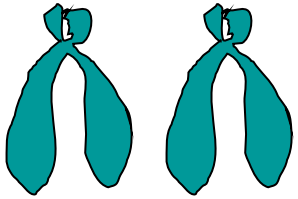
Родители:

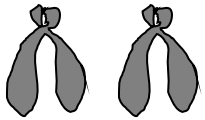


Пара 14

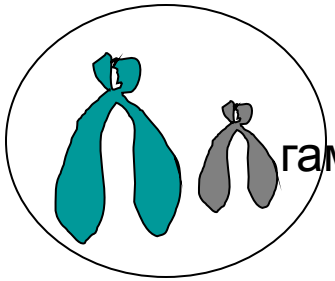


Пара 21



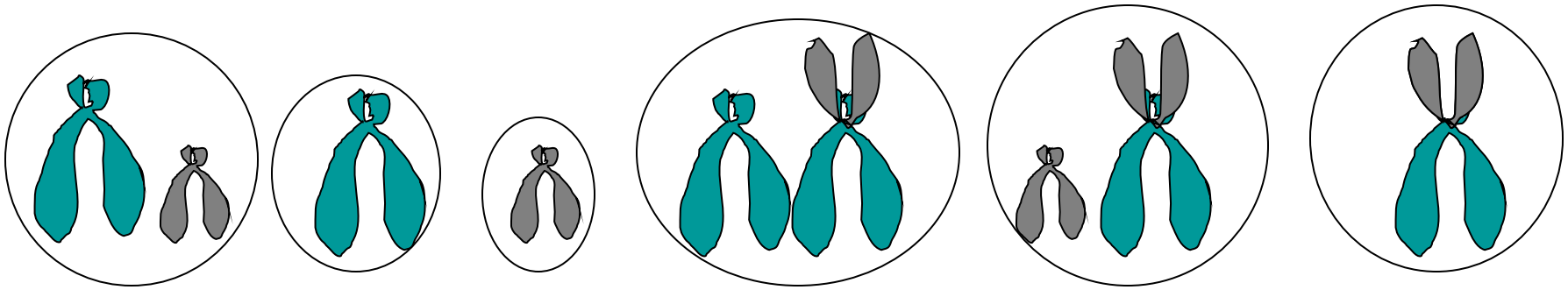


Родитель со сбалансированной транслокацией 14\21



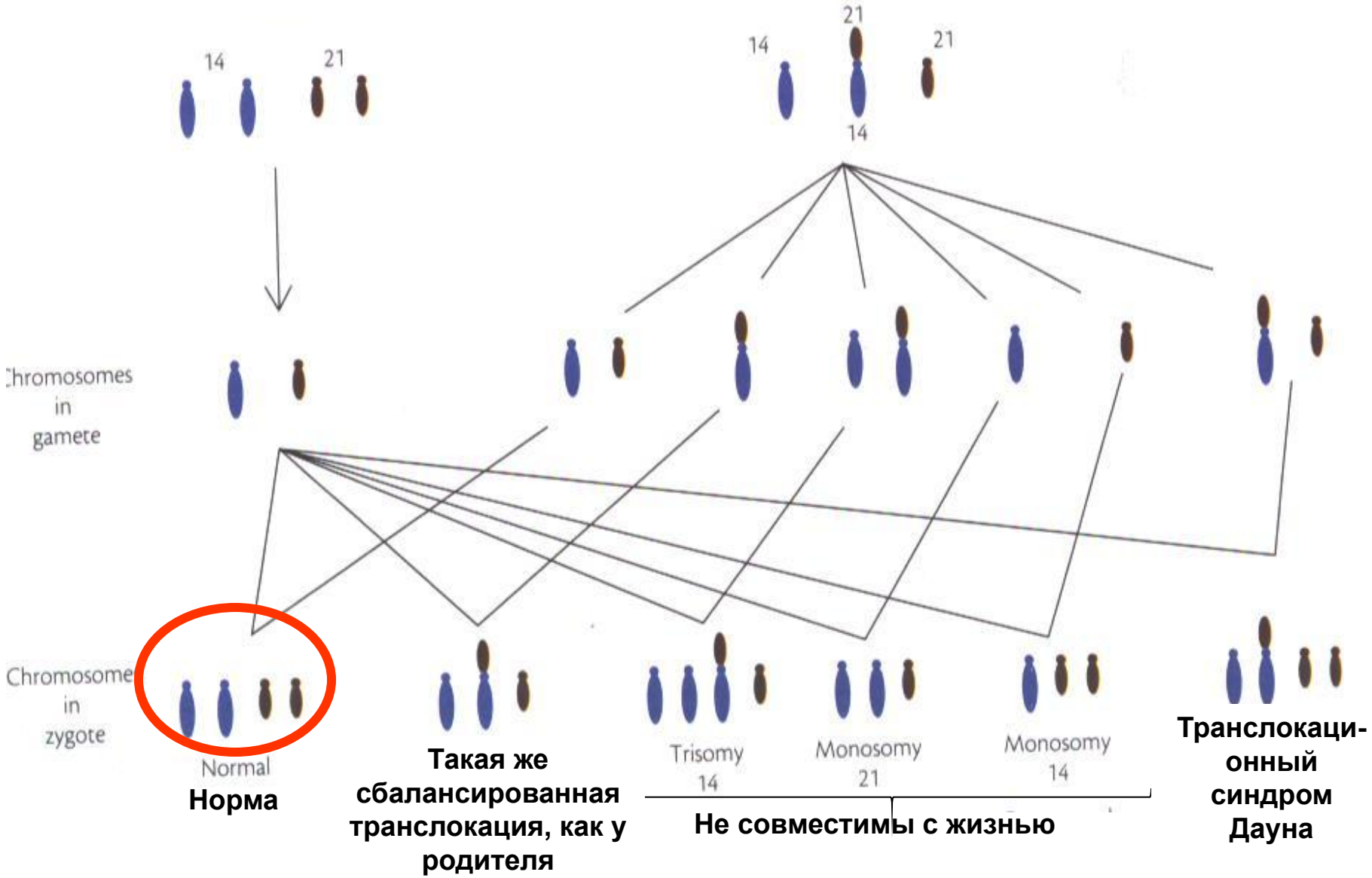
гамета

Возможные виды гамет



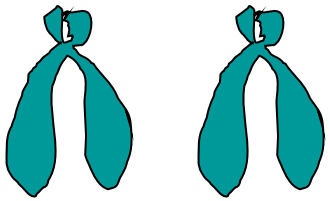
При слиянии гамет только один потомок получит нормальный набор

Родители: **норма** **сбалансированная транслокация 14/21**

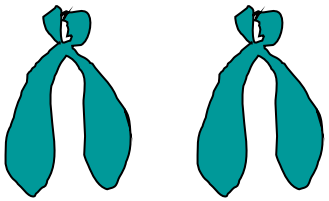


- Бывает риск даже 100%
- Например, при транслокации 21-й хромосомы на ее гомолог, риск рождения больного ребенка составляет 100%, независимо от того, кто из родителей является носителем транслокации.

Родители:

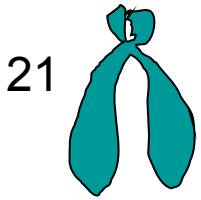


Нормальный родитель:
две 21 хромосомы

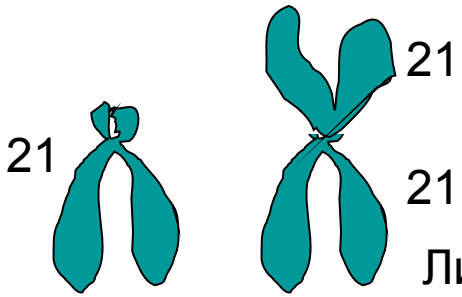


Родитель с робертсоновской транслокацией 21\21

Дети:



Либо моносомия



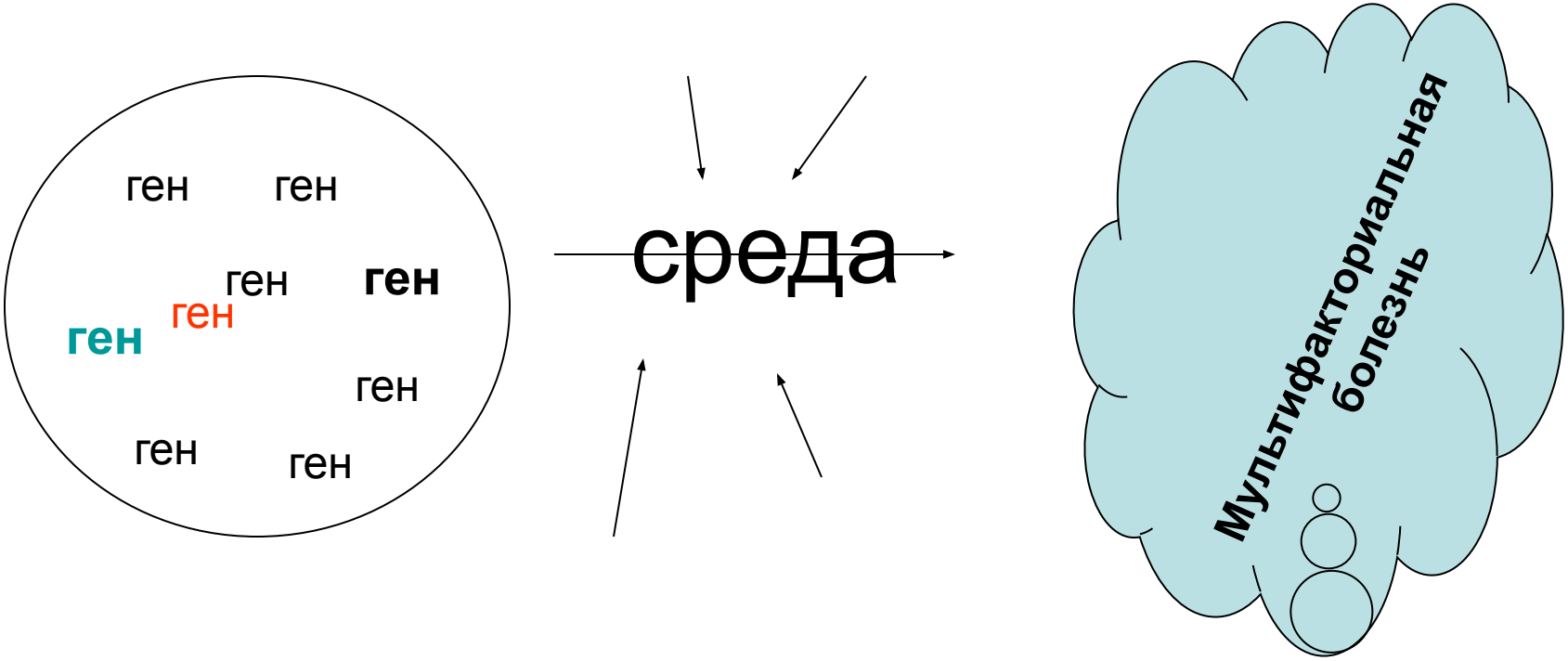
Либо трисомия

Итак, при определении риска при хромосомной патологии у ребенка следует исходить из кариотипа родителей

3. Мультифакториальные заболевания

- Обусловлены как наследственными факторами, так и факторами внешней среды.
- Это наиболее распространенные болезни: ревматизм, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и язвенная болезни, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз, шизофрения и др.
- Так, шизофренией болеют около 1% населения, сахарным диабетом — 5%, аллергическими заболеваниями — более 10%, гипертонией — около 30%.
- Иначе говоря, это то, с чем Вы будете встречаться ежедневно.

Схема мультифакториального заболевания



Пример: Упрощенная схема развития бронхиальной астмы

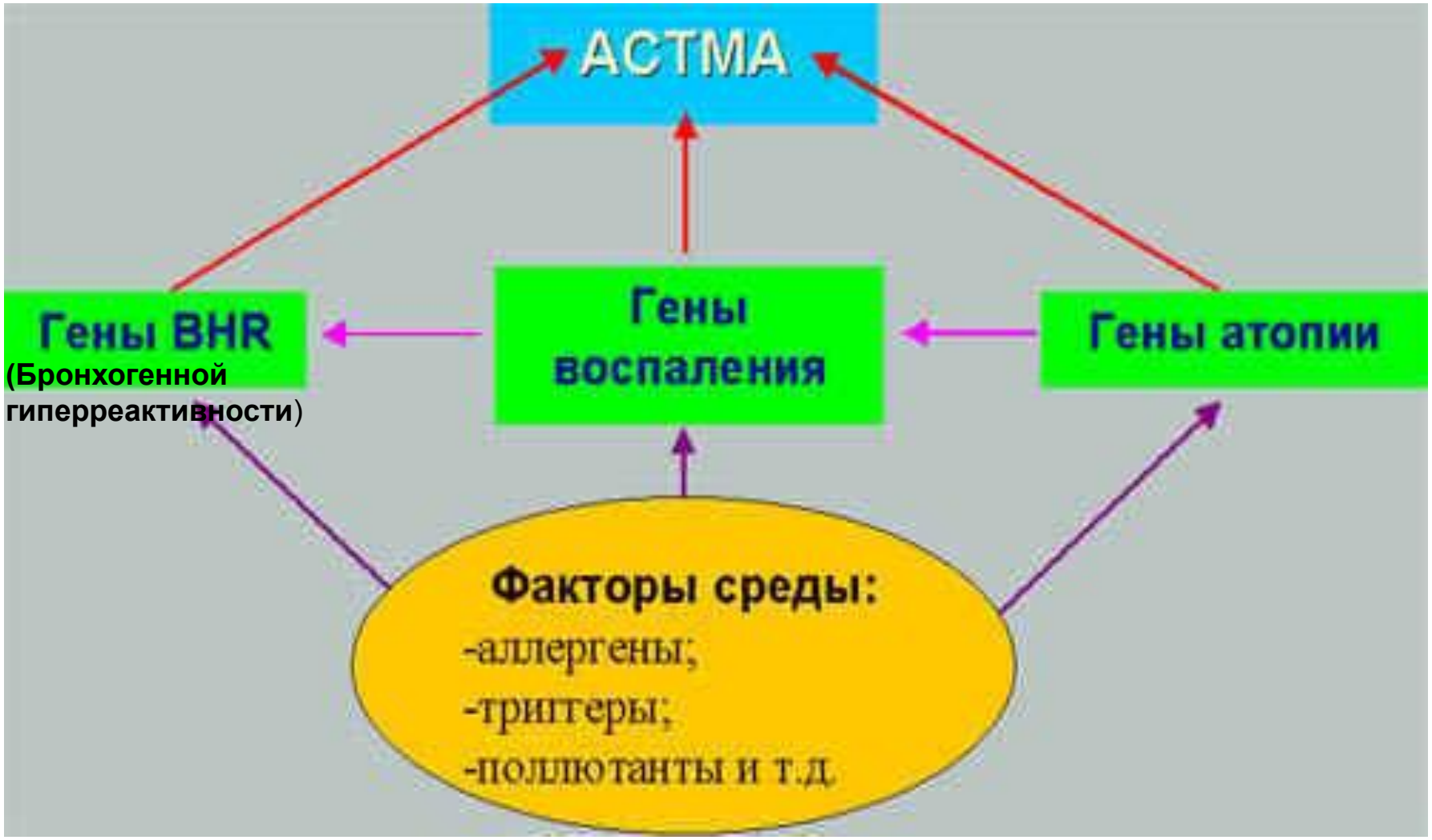


Таблица 15

Гены-кандидаты атопической бронхиальной астмы

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
Гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа			
CSF1	1p21-13	Макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)	120420
IL10	1q31-32	Интерлейкин-10 (ИЛ-10)	124092
IL1A	2q13	Субъединица ИЛ-1	147760
IL1B	2q13	Субъединица ИЛ-1	147720
IL1RN	2q13	Антагонист рецептора ИЛ-1	147769
CD28	2q33-34	Антиген Т-клеток	186760
IL12A	3p12-13.2	ИЛ-12А	161560
IL2	4q26-27	ИЛ-2	147680
IL3	5q31.1	ИЛ-3	147740
IL4	5q31.1	ИЛ-4	147780
IL5	5q31.1	ИЛ-5	147850
IL9	5q31.1	ИЛ-9	146931
IL12B	5q31.1	ИЛ-12В	161561
IL13	5q31.1	ИЛ-13	147683
CSF2	5q31.1	Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ)	138960
CD14	5q31.1	Фактор дифференцировки моноцитов	158120
TNFA	6p21.3-21.1	Фактор некроза опухолей α (ФНО-α)	191160
TNFB	6p21.3-21.1	ФНО-β	153440
LTB	6p21.3-21.1	Лимфотоксин-β	600978
HLA-B, -DR	6p23-21	Антигены гистосовместимости	142830 142860
IL6	7p21	ИЛ-6	147620
TCRB	7q35	β-субъединица антигенного рецептора Т-клеток	186930
IFNA	9p23-22	Интерферон-α (Ифн-α)	147660
FGF3	11q13	Фактор роста фибробластов 3	164950
IGIF (IL18)	11q22.2-22.3	Фактор индукции Ифн-γ	600953
IFNG	12q14	Ифн-γ	147570
IGF1	12q15-24.1	Инсулиноподобный фактор роста 1	147440
SCF (MGF)	12q22	Фактор роста тучных клеток	184745
TCRA	14q11.2-12	α-субъединица антигенного рецептора Т-клеток	186880
IGHE	14q32-33	Тяжелая цепь IgE	147180
CSF3	17q11.2-12	Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ)	138970
TGFB1	19q13	Трансформирующий ростовый фактор β-1	190180
Гены медиаторов воспаления и сопутствующих факторов			
PAF	—	Фактор активации тромбоцитов	—
TBXA2	—	Тромбоксан А2	—
VCAM1	1p32-22	Сосудистая молекула адгезии 1	192225
SELE	1q23	Селектин Е	131210
SELP	1q23	Селектин Р	173610
EDN2	1p34	Эндотелин 2	131241
LTC4S	5q35	Лейкотриен С4 синтаза	246530
PAFAH	6p21.2-12	Ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов	601690

Не для запоминания!

Таблица 13 (продолжение)

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
EDN1	6p24-23	Эндотелин 1	131240
TAC1	7q21-22	Тахикинин 1	162320
NOS3	7q35-36	Эндотелиальная синтаза окиси азота	163729
ALOX5	10q11.2	Арахидонат 5-липоксигеназа	152390
TAC3	12q13-21	Тахикинин 3	162330
NOS1	12q15-24.1	Нейрональная синтаза окиси азота	163731
LTA4H	12q22	Лейкотриен А4 гидролаза	151570
ALOX5AP	13q12	Фактор активации арахидонат 5-липоксигеназы	603700
HRF	13q12-14	Фактор высвобождения гистамина	600763
ESD	13q14.2-14.3	Эстераза D	133280
ITGAL	16p11.2	Интегрин αL	153370
RANTES	17q11.2-12	Специфический протеин p228 Т-клеток	187011
EOTAXIN	17q12-22	Фактор хемотаксиса эозинофилов	601156
NOS2	17q12-22	Индуцибельная синтаза окиси азота	163730
ICAM2	17q23-25	Межклеточная молекула адгезии 2	146630
ICAM1	19p13.3-13.2	Межклеточная молекула адгезии 1	147840
EDN3	20q13.2-13.3	Эндотелин 3	131242
ITGB2	21q22.3	Интегрин β2	600065
Гены рецепторов медиаторов и факторов гуморального иммунитета			
CSF3R	1p35-34.3	Рецептор к Г-КСФ	138971
PTAFR	1p35-34.3	Рецептор фактора активации тромбоцитов	173393
TNFR2	1p36.3-36.2	Рецептор 2 ФНО	191191
IL6RA	1q21	α-цепь рецептора ИЛ-6	147880
FCER1A	1q23	α-цепь высокоаффинного рецептора IgE	147140
FCER1G	1q23	γ-цепь высокоаффинного рецептора IgE	147139
IL1R1	2q12	Рецептор ИЛ-1 типа 1	147810
CCR3	3p21	Рецептор хемокинов	601268
CCR1	3p21.3	Рецептор хемокинов	601159
IL5RA	3p26-24	α-цепь рецептора ИЛ-5	147851
TACR3	4q25	Рецептор тахикинина 3	162332
GRL	5q31.1-33	Рецептор глюкокортикоидов	138040
ADRB2	5q32-34	β_2-адренергический рецептор	109690
CSF1R	5q33	Рецептор М-КСФ	164770
IFNGR1	6p23-24	Рецептор 1 Ифн-γ	107470
IL2RA	10p14-15	α-цепь рецептора ИЛ-2	147730
FCER1B	11q12-13	β-цепь высокоаффинного рецептора IgE	147138
IL10RA	11q23	α-цепь рецептора ИЛ-10	146933
TNFR1	12q13.2	Рецептор 1 ФНО	191190
HTR2A	13q14-21	Рецептор серотонина	182135
EDNRB	13q22	Рецептор эндотелина типа В	131244
IL4RA	16p12.1-11.2	α-цепь рецептора ИЛ-4	147781
FCAR	19q13.4	Высокоаффинный рецептор IgA	147045
TBXA2R	19p13.3	Рецептор тромбоксана А2	188070
IFNGR2	21q22.1	Рецептор 2 Ифн-γ	147569
CSF2RB	22q12.2-13.1	β-цепь рецептора ГМ-КСФ	138981
IL13RA1	X	α_1-цепь рецептора ИЛ-13	300119
IL2RG	Xq13	γ-цепь рецептора ИЛ-2	308380
CYSLT1	Xq13-21	Рецептор цистеинил лейкотриена	300201

Таблица 13 (окончание)

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
IL13RA2	Xq13.1-28	α_2-цепь рецептора ИЛ-13	300130
CSF2RY	Xp22.32, Yp11.3	α-цепь рецептора ГМ-КСФ	425000
IL9R	Xq28, Yq12	Рецептор ИЛ-9	300007
		Гены факторов транскрипции	
JAK1	1p31.3	JAK-тирозиновая киназа 1	147795
STAT1	2q32.2-32.3	Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 1	600555
JAK2	9p24	JAK-тирозиновая киназа 2	147796
NFKB2	10q24	Субъединица 2 ядерного фактора транскрипции κB	164012
STAT6	12q14.3-24.1	Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 6	601512
NFYB	12q22-23	β-субъединица ядерного фактора транскрипции Y	189904
STAT5A	13q	Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 5A	601511
NFKB1	14q11.2-13	Субъединица 1 ядерного фактора транскрипции κB	164011
STAT5B	17q11.2	Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 5B	604260
JAK3	19p13.1	JAK-тирозиновая киназа 3	600173
TYK2	19p13.2	Тирозинкиназа 2	176941
		Другие гены	
GSTM1	1p13.3	Глутатион S-трансфераза μ-1	138350
CTLA4	2q31-32	Антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-клетками	123890
BCL6	3q27	Протеин лимфомы В-клеток 6	109565
MUC7	4q13-21	Муцин 7	158375
CFTR	7q31.2	Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза	602421
NAT2	8p23.1-21.3	Ариламин N-ацетилтрансфераза 2	243400
TLR4	9q32-33	Toll-подобный рецептор 4	603030
HTm4	11q13	Трансмембранный протеин 4, специфичный для гематопоэтических клеток	—
CC16	11q12-13	Утероглобин (Бластокинин)	192020
AC, ACT	14q32	Ингибиторы протеаз	107280
CYPA1	15q22-24	Цитохром P450	108330
GSTT1	22q11.2	Глутатион S-трансфераза θ-1	600436

Примечание. MIM — номер по каталогу V.A. McKusick «Mendelian Inheritance in Man» (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM). В таблице приведены только наиболее важные гены-кандидаты астмы, так как по некоторым оценкам их число составляет около 1900

1900, а?

Факторы среды, провоцирующие бронхиальную астму

пыльца

пылевые клещи

плесень

домашние животные

ADAM.

Риск в таких случаях рассчитать крайне сложно

(В одной из первых работ, включавшей около 7000 близнецовых пар в Швеции, конкордантность по астме у монозиготных (МЗ) близнецов была 19 % по сравнению с 4,8 % у дизиготных (ДЗ) (Edfors-Lubs M. L., 1971). Генетико-эпидемиологический анализ, проведенный в Тасмании, продемонстрировал, что **шансы детей заболеть астмой в 2,63 раза выше, если у них страдают данной патологией матери; в 2,52 раза – если болеют отцы и в 6,69 раз – если болеют оба родителя** (Jenkins M. A. et al., 1993).

Обобщенные данные литературы по мультифакториальным заболеваниям собраны в так называемые таблицам эмпирического риска

Пример такой таблицы эмпирического риска

Риск заболевания родственников больных с различными психическими болезнями (в процентах)

Родственники больного	Шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз	Эпилепсия
Сибсы, если оба родителя здоровы	8	12	7
Сибсы, если один из родителей болен	14	26	12
Сибсы, если оба родителя больны	46	43	50
Дизиготный близнец	23	20	13
Монозиготный близнец	70	75	58

Итак, врач тем или иным способом рассчитывает риск появления заболевания у потомства

Риск развития заболевания
менее 5 % считается низким,
от 5 до 10 % — повышенным,
от 10 — 20 % — средним,
выше 20 % — высоким.*

* Но высокий риск, к примеру, полидактилии, или высокий риск порока сердца – не одно и то же!

Заключительный этап консультирования – сообщение результатов семье

- Сообщается **только родителям**
- На беседу отводится столько времени, сколько потребуется
- Адаптация семьи к диагнозу может занимать от 2-х месяцев до 2-х лет
- Решение о дальнейшем деторождении принимают **только родители**

Решением родителей может стать:

- Рожать
- Не рожать
- Усыновить
- Разорвать брак
- Родить от другого партнера
- Применить донорское осеменение
- Рожать, но с дородовой диагностикой

Только взглянуть!

Дородовая (пренатальная) диагностика

методы дородовой диагностики

Предимпланта-ционная диагностика

Неинвазивные методы:

Ультразвуковое исследование (во все сроки)

ХГЧ, альфа-фетопротеин и эстриол в крови матери (1 и 2 триместры)

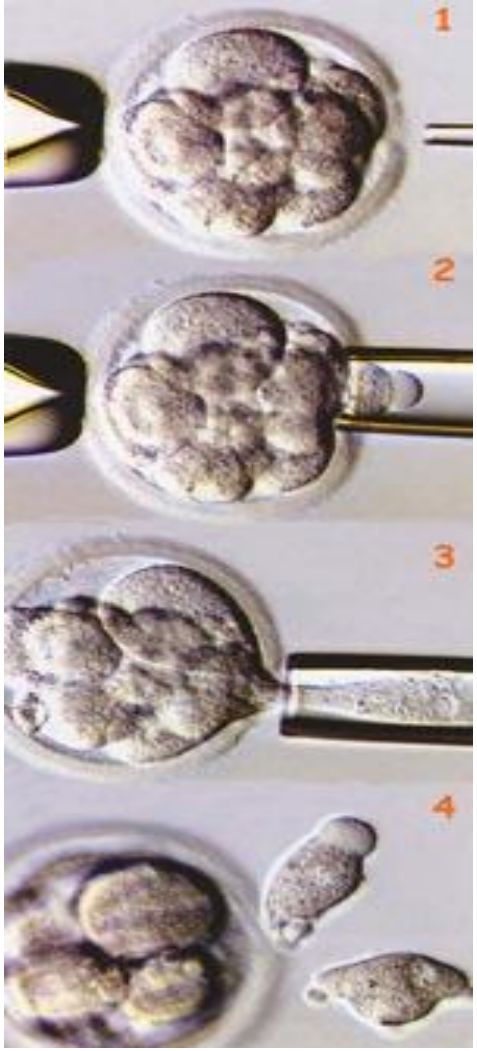
Инвазивные методы (есть риск прерывания беременности):

Биопсия хориона (10-11 нед.)

Амниоцентез (16 – 17 нед.)

Кордоцентез и плацентоцентез (после 20 нед.)

Предимплантационная диагностика



- При экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) берутся бластомеры на стадии морулы и изучаются до имплантации зародыша

Неинвазивные методы

- УЗИ
- Исследование сыворотки матери

Нарушение	АФП	ХГ
Трисомия 21 - синдром Дауна	Пониженный	Повышенный
Трисомия 13	Нормальный	Пониженный
Трисомия 18	Пониженный	Пониженный
Открытые дефекты нервной трубки	Повышенный	Нормальный
Задержка развития, угроза преждевременных родов, внутриутробная смерть плода	Повышенный	Нет данных
Многоплодная беременность	Повышенный	Повышенный

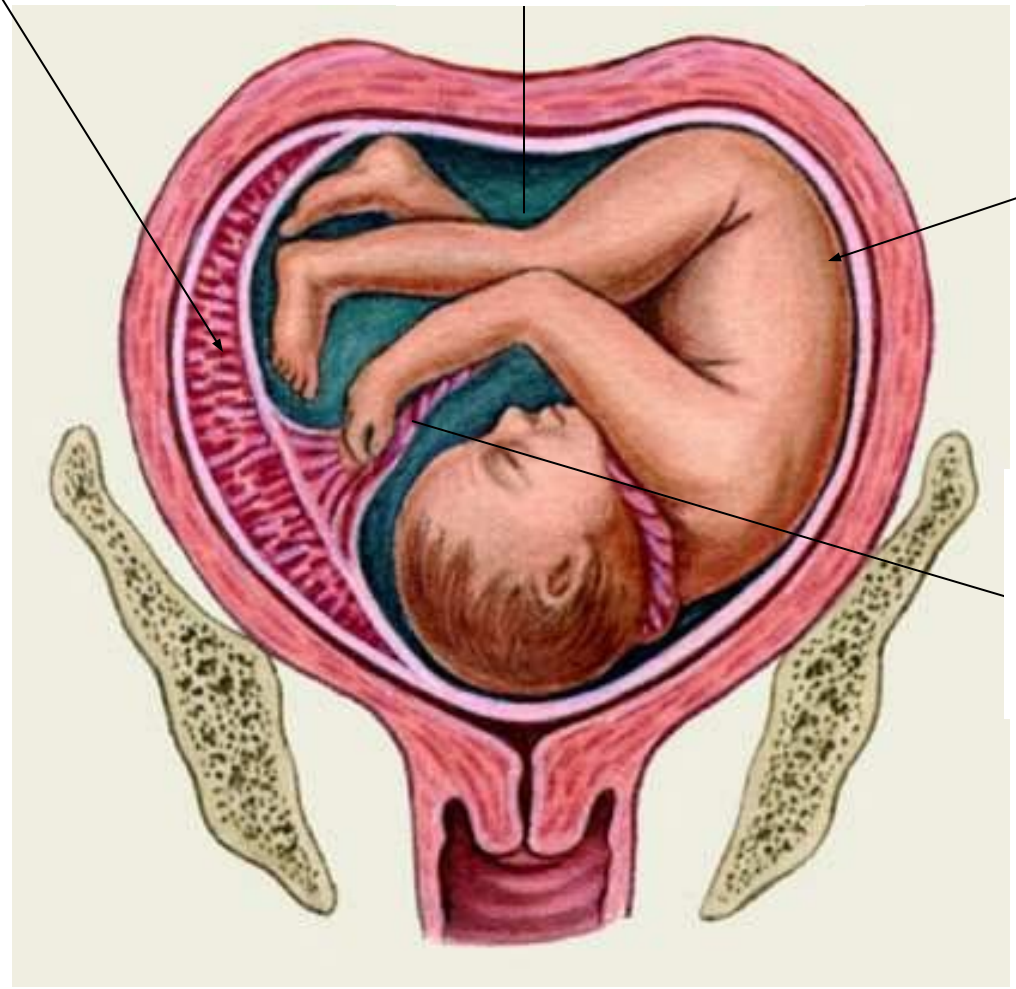
Инвазивные методы

Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности

Во втором триместре беременности проводится

Амниоцентез – взятие околоплодных вод

Плацентоцентез – биопсия ткани плаценты



Биопсия кожи

Кордоцентез – взятие крови из пупочной вены

Процедуры проводят под контролем УЗИ

Возможностей немало

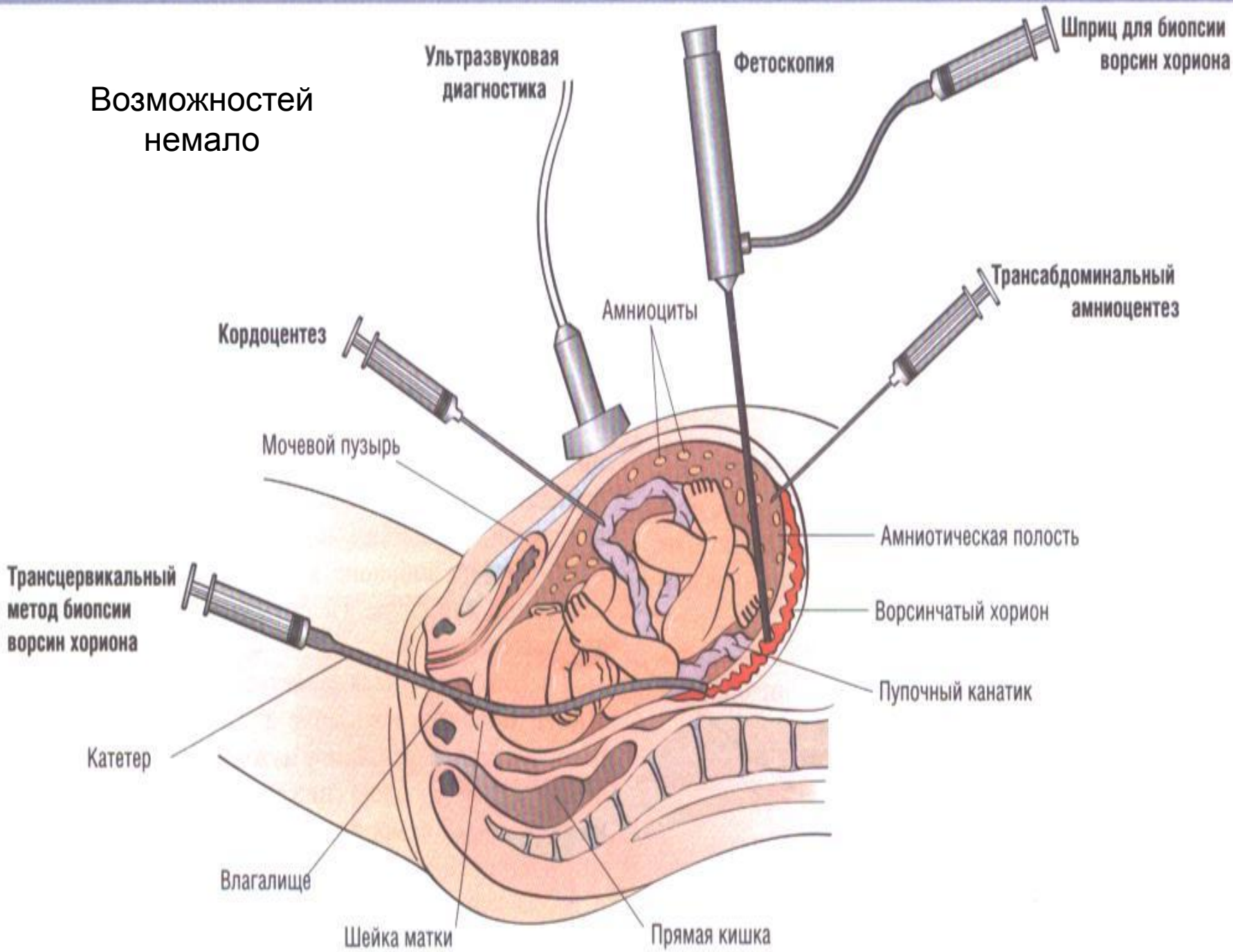


Таблица 53-1. Некоторые наиболее тяжёлые пороки развития, определяемые методом ультразвукового сканирования во II триместре беременности

ЦНС	Скелет	Мультисистемные нарушения	Органы брюшной полости и таза	Грудная клетка	Голова и лицо
Анэнцефалия Энцефалоцеле Аринэнцефалия Гидроцефалия	Ахондроплазия Несовершенный остеогенез Танатофорная дисплазия Полигидрамнион	Задержка роста Водянка Олигогидрамнион	Омфалоцеле Почечная агенезия Гастрошизис Желудочно-кишечная атрезия Почечный кистоз Гидронефроз	Врождённые пороки сердца Диафрагмальная грыжа	Заячья губа с волчьей пастью или без неё Микрофтальмия

Таблица 53-2. Методы пренатальной диагностики и связанный с ними риск

Срок беременности	Оптимальное время	Риск выкидыша	Доступность
Предимплантационный период			
Биопсия эмбриона	6–10-клеточная стадия	Не определён, метод считают безопасным	Ограниченная
I триместр (0–13 недель)			
Биопсия ворсин хориона:			Специализированное оборудование
трансцервикальная	9–12 недель	0,5–2,0%	
трансабдоминальная	9–13 недель	0,5–2,0%	
Материнский кровоток	С 6-й недели	Безопасен	Специализированное оборудование
II триместр (14–26 недель)			
Трансабдоминальная биопсия плаценты	14–40 недель	0,5–2,0%	Специализированное оборудование
УЗИ	16–18 недель	Безопасен	Широко применяют
Амниоцентез	16–18 недель	0,5%	Широко применяют
Кордоцентез	18–40 недель	1%	Специализированное оборудование
Фетоскопия	18–20 недель	3%	Широко применяют
Биопсия тканей плода	18–20 недель	3%	Узко специализированное оборудование

Примечание. В случае если необходимо культивирование эмбриональных тканей, диагноз может быть отложен на 2–4 недели.

Полученный материал исследуют цитогенетически, биохимически, методами ДНК-диагностики. Врач сообщает семье результаты. По результатам семья принимает решение о продолжении или прерывании беременности.

спасибо за внимание!