

Лекция 9.

Тема: Диагностика, профилактика и лечение наследственных заболеваний.

ЭЛЕМЕНТЫ ПРОГРАММЫ

Принципы клинической диагностики наследственных заболеваний.

Лабораторные методы диагностики наследственных болезней: цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические.

Виды профилактики наследственных болезней.

Медико-генетическое консультирование как профилактика наследственных заболеваний. Перспективное и ретроспективное консультирование.

Массовые, скринирующие методы выявления наследственных заболеваний.

Пренатальная диагностика (неинвазивные и инвазивные методы).

Неонатальный скрининг

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Принципы клинической диагностики наследственных заболеваний.
2. Методы современной генетики.
3. Лабораторные методы диагностики наследственных болезней: цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические.
4. Профилактика наследственных болезней: виды, организационные формы, значение.
5. Медико-генетическое консультирование как профилактика наследственных заболеваний
6. Пренатальная диагностика (неинвазивные и инвазивные методы).
7. Неонатальный скрининг.
8. Лечение наследственных заболеваний.

1. Принципы клинической диагностики наследственных заболеваний.

До настоящего времени диагностика нередко начинается с жалоб больного, клинического осмотра и характеристики фенотипа, а затем подтверждающей диагностики с использованием разнообразных клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Использование традиционных общеклинических методов базируется на оценке закономерностей проявления наследственной патологии, которая обусловлена

взаимодействием генов и окружающей среды. Знание этих закономерностей помогает врачу не только в диагностике, но и в лечении больных.

Принципы диагностики наследственных болезней базируются на результатах врачебного осмотра и лабораторно-функциональных исследований. У врача должна быть «генетическая настороженность». Вместе с тем существуют особенности сбора анамнестических данных, осмотра больного с подозрением на наследственное заболевание, выбора клинико-генетического метода диагностики, путей формирования диагностического поиска и т.д. Врач должен постоянно пополнять свой багаж генетических знаний. Однако, несмотря на высокую частоту врожденных и наследственных заболеваний, проявляющихся в детском возрасте, следует отметить, что их диагностика остается довольно поздней. Одной из причин поздней диагностики является малое знакомство врачей с проявлениями наследственной патологии. В повседневной практике необходимо уделять больше внимание клиническим проявлениям наследственных заболеваний, семиотике наследственной патологии, целеустремленному поиску микропризнаков заболеваний и правильной интерпретации полученных данных

Проявления наследственных болезней отличаются широкой вариабельностью, они разнообразны по направленности и глубине изменений многих органов и систем, что обусловлено большим числом нозологических форм и тяжестью течения.

Клиническая диагностика наследственных заболеваний основывается на данных клинического обследования больных, генеалогического анализа и результатах широкого комплекса лабораторно-функциональных исследований.

Традиционно и исторически диагностика до недавнего времени осуществлялась от описания фенотипа и приближалась к исследованию генотипа, то есть от клинической характеристики патологии к определению этиологического фактора (генной, геномной или хромосомной мутации). Однако уровень научных исследований в настоящее время таков, что позволяет проводить диагностику наследственных болезней в двух прямо противоположных направлениях: от генотипа к фенотипу или от фенотипа к генотипу и все более начинает базироваться на исследовании генотипа. Появилась возможность на пути от генотипа к фенотипу использовать соответствующие методы лабораторной диагностики наследственных болезней. В связи с этим наряду с общеклиническими симптомами важнейшее значение в диагностике наследственных болезней приобретают другие клинические исследования: лабораторные, функциональные, рентгенорадиологические и др. Кроме того, при диагностике наследственных болезней следует учитывать как общие признаки, характерные для группы наследственных заболеваний, так и выявлять специфические признаки, характерные для отдельной нозологической формы. Таким образом, можно выделить две группы методов диагностики - общеклинические и специальные «генетические» методы.

2. Методы современной генетики.

Общеклинические методы включают: - характеристику клинических проявлений патологии (семиотика) у конкретного индивидуума, - использование общих принципов клинической диагностики, применяемых во врачебной практике, - применение рутинных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования больного (клинический анализ крови, ЭКГ, ЭЭГ, УЗИ и др.). Использование общеклинических методов является традиционным для медицинской практики. Полученные в результате клинического обследования данные могут вполне использоваться для диагностики наследственных заболеваний. Следует лишь добавить, что «визуальное» клиническое обследование должно быть особенно тщательным, поскольку оно постоянно направлено на поиск микросимптомов или слабо выраженных фенотипических проявлений наследственной патологии. К специальным методам (клинико-генетические) следует

отнести: - физикальное обследование не только обратившегося пациента, но и его родственников (поиск макро- и микросимптомов заболеваний), - клинико-генеалогический метод, включающий в себя составление родословной и ее анализ, - синдромологический подход к диагностике (в клинической генетике синдром нередко приравнивается к понятию болезнь), - использование специальных лабораторных методов (исследование кариотипа, хромосомный анализ, применение ДНК-зондов, секвенирование и др.). До настоящего времени точная диагностика врожденных и наследственных болезней представляется сложной не только для врача-педиатра и неонатолога, которые первыми встречаются с данными патологическими состояниями, но и для врача-генетика. Сложность диагностики обусловлена прежде всего громадным многообразием наследственной патологии, большим удельным весом наследственных факторов в патологии детского возраста и в то же время редкостью отдельных ее форм, а также сходством симптомов наследственных заболеваний с клинической картиной ненаследственной патологии (перекрываемость симптомов). С наследственными болезнями встречается врач любой специальности: в неврологии насчитывается более 600 наследственных заболеваний, в дерматологии - более 300, в офтальмологии - более 350 и т.д. Одному врачу знать все наследственные болезни не представляется возможным, даже в пределах одной специальности. Однако врач должен овладеть общими принципами диагностики, чтобы своевременно заподозрить наследственную патологию и направить больного на генетическое обследование.

3. Лабораторные методы диагностики наследственных болезней

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

- Показания для проведения цитогенетических исследований

Показания для цитогенетического исследования достаточно широкие, особенно при акушерско-гинекологической и детской патологии. Ниже приводится перечень (возможно, неполный) состояний, при которых с диагностическими целями надо иметь результаты цитогенетического исследования, проведенного у пациента (пробанда) и при случае необходимости у его родственников.

1. Подозрение на хромосомную болезнь по клинической симптоматике (для подтверждения диагноза).
2. Наличие у ребенка множественных врожденных пороков развития, не относящихся к генному синдрому.
3. Многократные (более двух) спонтанные аборт, мертворождения или рождения детей с врожденными пороками развития.
4. Нарушение репродуктивной функции неясного генеза у женщин и мужчин (первичная аменорея, бесплодный брак и др.).
5. Существенная задержка умственного и физического развития у ребенка.
6. Пренатальная диагностика (по возрасту, в связи с наличием транслокации у родителей, при рождении предыдущего ребенка с хромосомной болезнью).
7. Подозрение на синдромы, характеризующиеся хромосомной нестабильностью (учет хромосомных aberrаций и СХО).
8. Лейкозы (для дифференциальной диагностики, оценки эффект-ивности лечения и прогноза течения).
9. Оценка мутагенных воздействий (радиационных, химических).

- **Необходимость цитогенетических исследований**

Медицинских ограничений для применения цитогенетических методов нет. Однако необходимо помнить, что эти методы трудоемкие, дорогие, назначение их наугад не оправдано. Правильнее назначать цитогенетическое исследование по рекомендации врача-генетика после проведения медико-генетического консультирования.

Опыт работы зарубежных медицинских учреждений показал необходимость создания цитогенетических лабораторий при больших многопрофильных больницах и медико-генетических консультациях, комплексно обслуживающих какой-либо район или город. В России цитогенетические исследования проводятся в медико-генетических кабинетах и медико-генетических консультациях.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Биохимические методы в лабораторной диагностике наследственных болезней применяются с начала XX в. Биохимические показатели (первичный, белковый продукт гена, накопление патологических метаболитов внутри клетки и во внеклеточных жидкостях больного) отражают сущность болезни более адекватно, чем клинические симптомы, не только в диагностическом, но и в генетическом аспекте. Значимость биохимических методов повышалась по мере описания наследственных болезней и совершенствования этих методов (электрофорез, хроматография, спектроскопия и др.).

Биохимические методы направлены на выявления биохимического фенотипа организма. Уровни, на которых оценивается фенотип, могут быть разными: от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте. Поэтому биохимические методы чрезвычайно многообразны и их значение в диагностике наследственных болезней постоянно возрастает.

В связи с многообразием биохимических методов, применяемых в лабораторной диагностике наследственных болезней, в использовании этих методов должна быть определенная система. У обследуемого пробанда или члена его семьи нереально исключить все наследственные болезни, которые могут быть в поле зрения при обследовании. Если применять возможное число методов диагностики, то тогда каждое обследование станет очень трудоемким и долгим. Вот почему исходная схема обследования строится на клинической картине болезни, генеалогических сведениях и биохимической стратегии, которые позволяют определить дальнейший ход обследования на основе поэтапного исключения определенных классов болезней.

Необходимо подчеркнуть, что биохимические методы (в отличие от цитогенетических) многоступенчаты. Для их проведения требуется аппаратура разных классов. Объектами биохимической диагностики могут быть моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, культуры клеток (фибропласты, лимфоциты).

Основная цель первичной диагностики заключается в том, чтобы выявить здоровых индивидов и отобрать индивидов для последующего уточнения диагноза. В таких программах первичной диагностики в качестве объектов используется моча и небольшое количество крови. Программы первичной биохимической диагностики наследственных болезней могут быть *массовыми и селективными*.

- Массовые просеивающие программы в диагностике фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза, адреногенитального синдрома, врожденных аномалий развития нервной трубки и болезни Дауна.

При использовании просеивающего метода в биохимической диагностике можно выделить два уровня: первичный и уточняющий. Каждый из этих уровней может быть разнообразно нагружен реакциями в зависимости от возможности лаборатории.

- Селективные диагностические программы предусматривают проверку биохимических аномалий обмена (моча, кровь) у пациентов, у которых подозреваются генные наследственные болезни. Фактически такие программы должны функционировать в каждой большой больнице. Показания для их применения достаточно широкие, стоимость каждого анализа невысокая.

В селективных программах могут использоваться простые качественные реакции (например, тест с хлоридом железа для выявления фенилкетонурии или с динитрофенилгидразином для выявления кетокислот) или более точные методы, позволяющие обнаруживать большие группы отклонений. Например, с помощью тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать наследственные нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозамингликанов (мукополисахаридов). Газовая хроматография применяется для выявления наследственных болезней обмена органических кислот. С помощью электрофореза гемоглобинов диагностируется вся группа гемоглобинопатий.

Нередко приходится углублять биохимический анализ - от количественного определения метаболита до определения активности фермента (использование нативных тканей или культивированных клеток), например, с помощью флюорометрических методик.

Показаниями для применения биохимических методов диагностики у новорожденных являются такие симптомы, как

- судороги,
- кома,
- рвота,
- гипотония,
- желтуха,
- специфический запах мочи и пота,
- ацидоз,
- нарушенное кислотно-основное равновесие,
- остановка роста.

У детей биохимические методы используются во всех случаях подозрения на наследственные болезни обмена веществ (задержка физического и умственного развития, потеря приобретенных функций, специфическая для какой-либо наследственной болезни клиническая картина).

Биохимические методы применяются для диагностики наследственных болезней и гетерозиготных состояний у взрослых (гепатолентикулярная дегенерация и т.д.). Следует отметить, что для диагностики многих болезней биохимические методы заменяются молекулярно-генетическими либо в связи с большой точностью последних, либо с их экономичностью.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Разработка молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней частично отодвинула интерес к биохимическим исследованиям, но вскоре стало ясно, что в большинстве случаев указанные методы дополняют друг друга, поскольку молекулярно-генетически описывается генотип, а биохимически фенотип. А болезнь - это в конечном счете фенотип. Именно поэтому, несмотря на сложность, а иногда и на дороговизну биохимических методов, им принадлежит ведущая роль в диагностике моногенных наследственных болезней. Современные высокоточные технологии (жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами) позволяют идентифицировать любые метаболиты, специфические для конкретной наследственной болезни.

Молекулярно-генетические методы - это большая и разнообразная группа методов, в конечном счете предназначенных для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до расшифровки последовательности оснований. В основе этих методов лежат манипуляции с ДНК и РНК. В результате бурного развития молекулярной генетики человека в 70-80-х годах и последующего успешного изучения генома человека молекулярно-генетические методы широко вошли в медико-генетическую практику.

Схематичное описание основных этапов и вариантов. Освоение же этих методов, как и других методов лабораторной диагностики, требует специальной подготовки в соответствующих лабораториях.

1. Получение образцов ДНК (или РНК) является исходным этапом всех методов. Этот этап реализуется в двух вариантах:

а) выделение всей ДНК (тотальной или геномной) из клеток;

б) накопление определенных фрагментов, которые предполагается анализировать с помощью полимеразной цепной реакции.

Источником геномной ДНК могут быть любые ядродержащие клетки. Выделенная из клеток ДНК представляет собой весь геном организма. Поэтому такие образцы называются геномной ДНК. На практике чаще используют периферическую кровь (лейкоциты), хорион, амниотические клетки, культуры фибробластов. Для одного анализа необходимо иметь (в зависимости от используемого метода) от нескольких нанограммов до нескольких микрограммов ДНК. Для этого требуется действительно небольшое количество биологического материала: например, 20-40 мг хориона, 1 мл крови, 5-10 мг культуры клеток. Для осуществления некоторых методов достаточно 1 каплю крови или соскоб эпителия со щеки, или несколько волосных луковиц. Возможность проведения молекулярно-генетического анализа с небольшим количеством легкодоступного биологического материала является методическим преимуществом методов названной группы. К этому еще можно добавить, что выделенная ДНК одинаково пригодна для проведения различных вариантов методов и может долго сохраняться в замороженном виде.

2. Рестрикция ДНК на фрагменты является необходимым этапом в молекулярно-генетической диагностике. Этот процесс осуществляется рестриктазами, относящимся к группе бактериальных эндонуклеаз. В генетике человека используется несколько десятков разных рестриктаз. Основное их свойство - разрывать двухцепочечную ДНК в пределах

строго определенных для каждого фрагмента последовательностях нуклеотидов протяженностью 4-6 пар оснований (редко больше). При обработке геномной ДНК рестриктазой получается закономерный для данного фермента набор фрагментов различной длины.

3. Электрофорез фрагментов ДНК обеспечивает разделение этих фрагментов при их распределении на поверхности агарозного или полиакриламидного геля. Фрагменты ДНК движутся в геле, помещенном в постоянное электрическое поле, от отрицательного полюса к положительному в зависимости от размеров (чем больше относительная молекулярная масса фрагмента, тем медленнее он движется в электрическом поле). После окончания электрофореза каждый фрагмент ДНК занимает определенное положение в виде дискретной полосы в конкретном месте геля. Длину каждого фрагмента можно определить путем сравнения пройденного фрагментом расстояния с расстоянием, пройденным стандартным образцом ДНК с известными размерами.

4. Визуализация и идентификация фрагментов ДНК .

4. Профилактика наследственных болезней: виды, организационные формы, значение

Профилактика — это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и развития наследственных и врожденных болезней. Различают первичную, вторичную и третичную профилактики наследственной патологии.

Первичная профилактика наследственных болезней — это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение зачатия больного ребенка. Реализуется это планированием деторождения и улучшением среды обитания человека.

Планирование деторождения включает три основные позиции.

1. Оптимальный репродуктивный возраст, который для женщин находится в пределах 21—35 лет (более ранние или поздние беременности увеличивают вероятность рождения ребенка с врожденной патологией).

2. Отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии (при отсутствии надежных методов дородовой диагностики, лечения, адаптации и реабилитации больных).

3. Отказ от деторождения в браках с кровными родственниками и между двумя гетерозиготными носителями патологического гена.

Улучшение среды обитания человека направлено главным образом на предупреждение вновь возникающих мутаций. Осуществляется это жестким контролем содержания мутагенов и тератогенов в среде обитания человека.

Вторичная профилактика осуществляется за счет прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания у плода или установления диагноза пренатально. Прерывание может происходить только с согласия женщины в установленные сроки. Основанием для элиминации эмбриона или плода является наследственная болезнь. Прерывание беременности — решение явно не самое лучшее, но в настоящее время единственно пригодное при большинстве тяжелых и смертельных генетических дефектов.

Третичная профилактика наследственных болезней направлена на предотвращение развития заболевания у родившегося ребенка или его тяжелых проявлений. Эту форму профилактики можно назвать нормокопированием, т. е. развитие здорового ребенка с патологическим генотипом. Третичная профилактика некоторых форм наследственной патологии может совпадать с лечебными мероприятиями в общемедицинском смысле. Предотвращение развития наследственного заболевания (нормокопирование) включает в себя комплекс лечебных мероприятий, которые можно осуществлять внутриутробно или после рождения.

Для некоторых наследственных заболеваний (например, резус-несовместимость, некоторые ацидурии, галактоземия) возможно внутриутробное лечение.

Наиболее широко предотвращение развития заболевания используется в настоящее время для коррекции (лечения) после рождения больного. Типичным примером третичной профилактики могут быть фенилкетонурия, гипотиреоз. Можно еще назвать целиакию — заболевание, которое развивается в начале прикорма ребенка манной кашей. У таких детей имеется непереносимость злакового белка глютена. Исключение таких белков из пищи полностью гарантирует ребенка от тяжелой патологии желудочно-кишечного тракта.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика осуществляется в нескольких организационных формах:

-медико-генетическое консультирование;

- периконцепционная профилактика;
- пренатальная и преемконцепционная диагностика;
- преклиническая диагностика;
- диагностика гетерозиготных состояний;
- диспансеризация семей с наследственной патологией;
- проверка на мутагенность и гигиеническая регламентация факторов среды;
- пропаганда медико-генетических знаний среди медицинского персонала и населения.

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Пути профилактики наследственных болезней определяются причинами, способствующими их развитию. К основам профилактики относятся следующие меры:

1. Запрет на близкородственные браки. Издавна замечено, что у супругов-родственников часто рождаются больные и ослабленные дети, поэтому у многих народов сложилось отрицательное отношение к таким бракам. Как правило, мутации в генах носят рецессивный характер, поэтому в гетерозиготе они не проявляются. У двух родственников, имеющих одинаковые мутации, выше вероятность проявления рецессивного гена, и согласно II закону Менделя составит 25%.

2. Запрет на употребление алкоголя и наркотических веществ. Их употребление ведет к нарушению процесса конъюгации хромосом в мейозе, т.к. алкоголь — яд для любой клетки, особенно половой. В результате в некоторых половых клетках могут возникнуть изменения структуры и числа хромосом, что может привести к тяжелым уродствам или умственной отсталости.

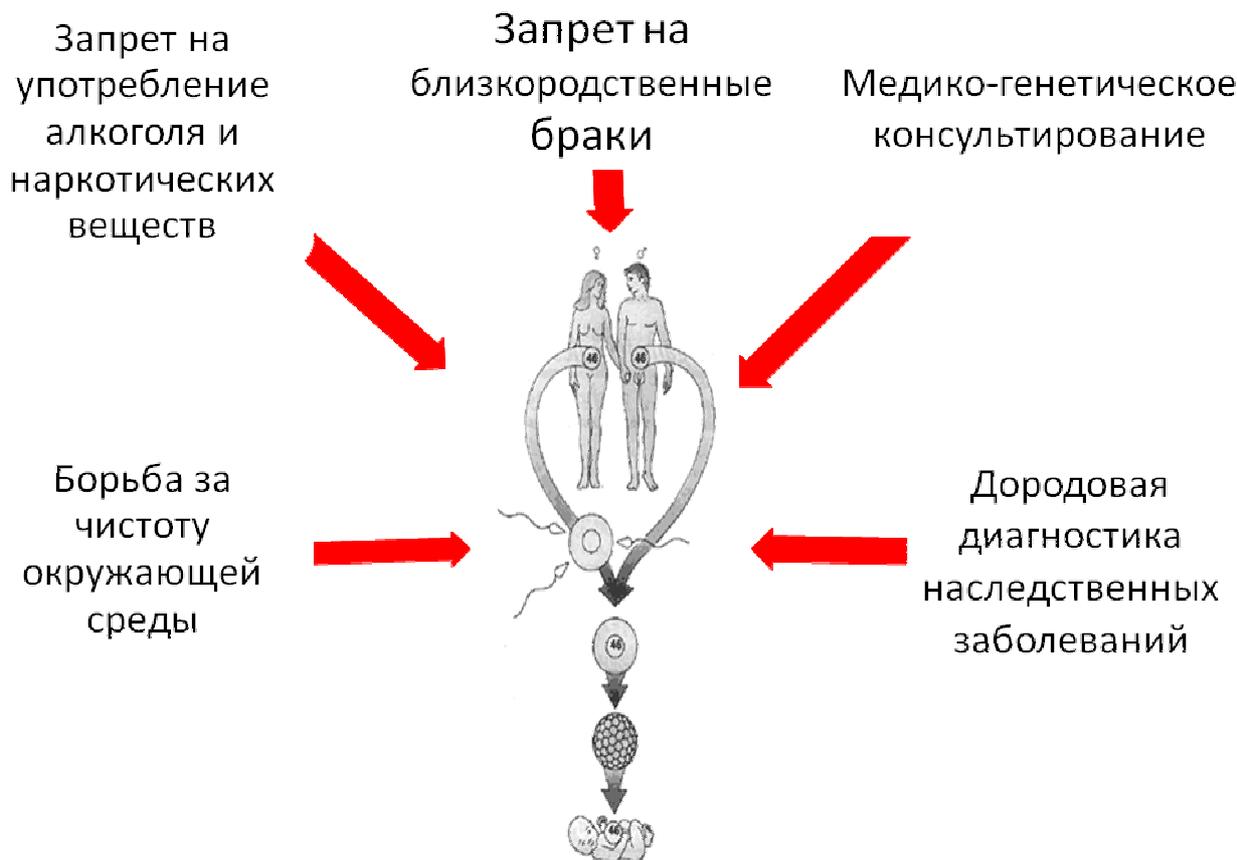
3. Борьба за чистоту окружающей среды, особенно против загрязнения мутагенами — веществами, вызывающими изменения в генах и хромосомах человека. Доказан мутагенный эффект курения и жевания табака, радиоактивного излучения, выхлопных газов, химических красителей, лаков. Постоянно пополняется список лекарств, обладающих мутагенным действием.

4. Медико-генетическое консультирование. Впервые в мире оно было организовано в 1929 году советским невропатологом С.Н. Давиденковым. Это был первый шаг врача-генетика на пути пропаганды медико-генетических знаний среди пациентов. Результативность такого консультирования зависит от того, в какие сроки родители обратились за помощью. Различают ретроспективное консультирование (если в семье уже есть больной ребенок) и перспективное (до рождения первого ребенка).

5. Дородовая диагностика наследственных болезней, которая предусматривает их своевременное выявление. Так, обязательное ультразвуковое исследование (УЗИ) всех беременных женщин на 30% снизило рождение детей с тяжелыми пороками. Лабораторная дородовая диагностика, т.е. исследование околоплодных вод или клеток

оболочки плода на ранних сроках (6-11 недель), нужна женщинам старше 35 лет и тем женщинам, у которых уже родились дети с врожденными пороками

Пути профилактики наследственных болезней человека



5. Медико-генетическое консультирование как профилактика наследственных заболеваний

В настоящее время в практическом здравоохранении в России программы профилактики врожденной и наследственной патологии реализуются в медико-генетическом консультировании, пренатальной диагностике, неонатальном скрининге наследственных болезней обмена. Остальные формы еще не введены.

Медико-генетическое консультирование представляет собой специализированную медицинскую помощь населению и является в настоящее время основным видом профилактики врожденной и наследственной патологии. Генетическое консультирование — это врачебная деятельность, направленная на предупреждение появления больных с врожденной и наследственной патологией.

Задачами медико-генетического консультирования являются:

- ретро- и перспективное консультирование семей и больных с наследственной и врожденной патологией;
- пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний ультразвуковыми, цитогенетическими, биохимическими и молекулярно-генетическими методами;

-помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза наследственного или врожденного заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;

- объяснение пациенту и его семье в доступной форме о величине риска иметь больное потомство и оказание им помощи в принятии решения;

-ведение территориального регистра семей и больных с врожденной и наследственной патологией и их диспансерное наблюдение;

-пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

Чаще всего за консультацией в МГЦ (медико-генетические центры) обращаются:

- здоровые родители, у которых родился больной ребенок;
- семьи, где болен один из супругов, и родителей интересует прогноз здоровья будущих детей;
- семьи практически здоровых детей, у которых по линии одного или обоих родителей имеются родственники с наследственной патологией;
- родители, желающие узнать прогноз здоровья братьев и сестер больного ребенка (не возникнет ли аналогичное заболевание у них в дальнейшем, а также у их детей);
- семьи, в которых супруги являются кровными родственниками;
- беременные женщины с повышенным риском рождения аномального ребенка (пожилой возраст, перенесенное на ранних сроках беременности серьезное заболевание, прием лекарственных препаратов, работа на вредном предприятии и др).

Кроме перечисленных случаев необходимо, заподозрив наследственную патологию, направить семью в МГЦ при следующих показаниях:

- наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи;
- первичное бесплодие супругов;
- первичное невынашивание беременности;
- отставание в умственном и физическом развитии;
- рождение ребенка с врожденными пороками развития;
- первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков,
- наличие кровного родства между супругами.

Особенностью работы МГЦ является то, что исследуются не только человек, обратившийся за консультацией (пробанд), но и члены его семьи. Для генетической консультации требуются подробные сведения о родственниках пробанда, часто возникает необходимость в их углубленном обследовании. Это приводит к гораздо большим затратам времени, чем на приеме больного любым другим специалистом. На первичный прием семьи с составлением родословной требуется 1 час 20 мин, на повторный – 30 мин.

У родителей и медицинских работников должна быть настороженность в отношении наследственной патологии, когда у ребенка обнаруживаются следующие признаки:

- задержка (нарушение) физического или психического развития;
- врожденные пороки развития внутренних и наружных органов;
- специфический цвет или запах мочи и тела; частые инфекционные заболевания; изменения кожи, волос, ногтей, зубов; аномалии скелета;
- патология органов зрения, катаракта, атрофии; увеличение печени и селезенки.

Кроме перечисленных выше признаков, заподозрить наследственную патологию и направить семью на медико-генетическую консультацию необходимо: при аналогичных случаях заболевания у родственников; при наличии самопроизвольных абортов, мертворождений, детей с пороками развития; в случаях внезапной смерти; родителей в возрасте (женщин старше 35, мужчин старше 45 лет); при первичном бесплодии.

При наличии любого из перечисленных состояний крайне важно обратиться к врачу-генетику, который поможет исключить или подтвердить наследственное заболевание и определит нужные рекомендации.

При консультировании возникают не только генетические, диагностические, но и этические вопросы: вмешательство в тайну семьи при составлении родословной; обнаружение носителя патологического гена; несовпадение паспортного и биологического отцовства; необходимость стерилизации и искусственного оплодотворения при высоком генетическом риске.

Медицинские работники, особенно средний медицинский персонал, проводящий много времени с больным и членами его семьи, должны быть осторожны в интерпретации любых данных. (См. практ. занятие №9)

6. Пренатальная диагностика.

Пренатальная диагностика — это дородовое определение врожденной или наследственной патологии у плода. С организационной точки зрения все беременные (без специальных показаний) должны обследоваться для исключения наследственной патологии просеивающими методами (ультразвуковое обследование, биохимические исследования сыворотки беременных).

Особое внимание должно быть уделено проведению специальных методов дородовой диагностики по строгим показаниям для исключения конкретных наследственных заболеваний, уже имеющих в данной семье.

Показания для проведения пренатальной диагностики:

- наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;
- возраст матери старше 35 лет, отца старше 45 лет;
- наличие у матери X-сцепленного рецессивного патологического гена;
- беременные, имеющие в анамнезе спонтанные аборты, мертворождения неясного генеза, детей с множественными врожденными пороками развития и с хромосомной патологией;
- наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей;
- гетерозиготность обоих родителей при аутосомно-рецессивных заболеваниях

Методы пренатальной диагностики:

1. Неинвазивные методы пренатальной диагностики.

Ультразвуковое исследование плода становится обязательным компонентом обследования беременных женщин. С развитием и совершенствованием оборудования и методики УЗИ становится возможной диагностика хромосомных

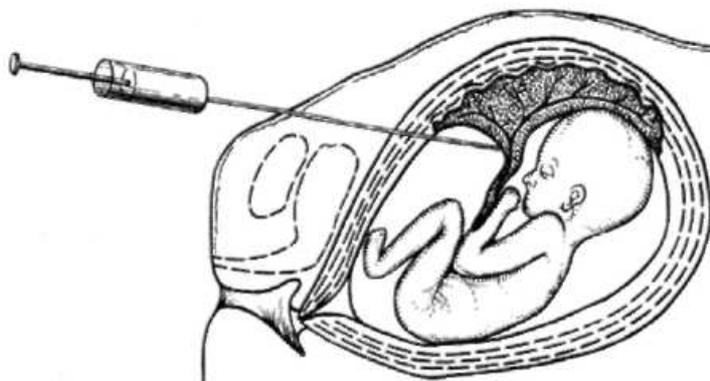
болезней и врожденных пороков развития во втором триместре беременности. С помощью УЗИ диагностируются пороки развития конечностей, дефекты нервной трубки, дефекты передней брюшной стенки, гидро- и микроцефалия, пороки сердца, аномалии почек.

Для диагностики врожденной и наследственной патологии УЗИ необходимо проводить в динамике на ранних и более поздних сроках беременности, по меньшей мере два раза (12 — 14 недели и 20—21 недели беременности).

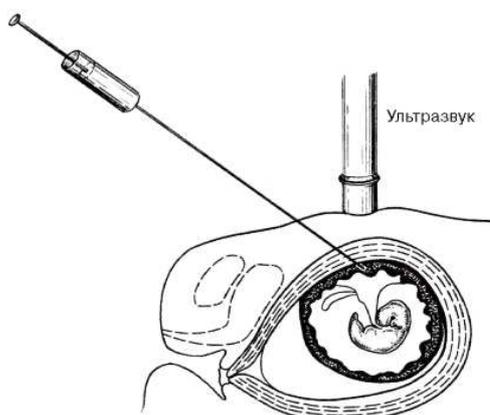
Биохимические методы включают определение уровня альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, несвязанного эстрадиола в сыворотке крови беременных. Эти методы являются просеивающими как предварительные для выявления врожденных пороков развития (дефекты нервной трубки, дефекты передней брюшной стенки), многоплодной беременности, внутриутробной гибели плода, маловодия, угрозы прерывания, хромосомных заболеваний плода и других патологических состояний. Оптимальные сроки исследования — 17—20 недель беременности.

2. *Инвазивные методы.* К инвазивным методам относятся: амниоцентез, хорионбиопсия и кордоцентез, плацентоцентез и фетоскопия.

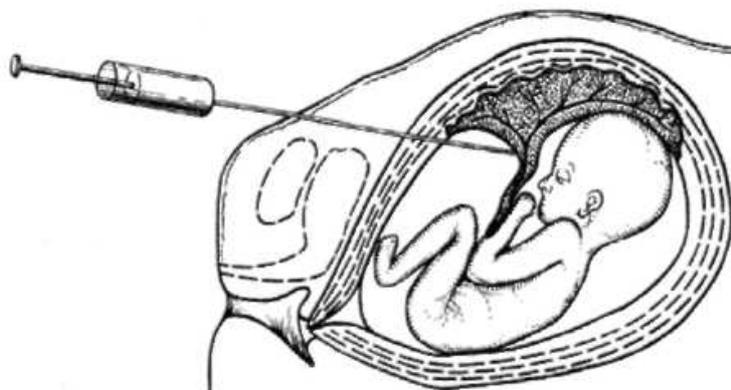
Амниоцентез — процедура получения амниотической жидкости (15—20 мл) путем пункции амниотического мешка через переднюю брюшную стенку или через влагалище на 16 —20-й неделе беременности. После 20-й недели количество «жизнеспособных» клеток значительно уменьшается. Клетки плода, содержащиеся в плодной жидкости, выращиваются на специальных средах для последующей диагностики всех хромосомных болезней. Диагностика генных болезней молекулярно-генетическими методами возможна и без культивирования клеток. При проведении амниоцентеза возможны осложнения (гибель плода, инфицирование полости матки). Однако этот риск не превышает 0,5 %.



Хорионбиопсия проводится на 7— 11-й неделях беременности с целью получения клеток для пренатальной диагностики. Клетки ворсин хориона несут такую же генетическую информацию, как и клетки плода. Анализ этих клеток цитогенетическими, биохимическими или молекулярно-генетическими методами используется для дородовой диагностики многих наследственных болезней.



Кордоцентез — взятие крови из пупочной вены плода проводится на 15—22-й неделях беременности, некоторые специалисты проводят эту процедуру на более ранних сроках. Культивирование лейкоцитов дает возможность провести цитогенетический анализ. Кроме того, по образцам крови возможна биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика наследственных болезней без культивирования.



Фетоскопия используется при проведении биопсии кожи или печени, либо при переливании крови плоду. С ее помощью может осуществляться прямое наблюдение плода, диагностика заболеваний кожи, нарушений развития половых органов, дефектов лица, конечностей и пальцев. Однако в настоящее время фетоскопия как метод дородовой диагностики применяется редко.

7. Неонатальный скрининг.

Неонатальный скрининг наследственных болезней

Наиболее успешно программы ранней (доклинической) диагностики наследственных болезней были использованы в отношении наследственных болезней обмена веществ у новорожденных. Их осуществление базируется на массовом характере обследования, безотборном подходе к обследованию, двухэтапном подходе к диагностике.

Массовому просеиванию подлежат наследственные заболевания обмена: приводящие к гибели или стойкой утрате трудоспособности и инвалидизации (без раннего выявления и своевременного лечения);

встречающиеся с частотой не реже чем 1:20 000 новорожденных;

для которых разработаны адекватные и экономичные методы предварительного (скрининг) выявления и эффективные подтверждающие методы;

для которых разработаны методы лечения, реабилитации и адаптации.

В европейских странах массовый скрининг проводится для доклинического выявления фенилкетонурии, гипотиреоза, врожденной гиперплазии надпочечников, галактоземии и муковисцидоза.

В России массовое просеивание новорожденных на фенилкетонурию осуществляется почти повсеместно и на гипотиреоз в отдельных регионах.

Периконцепционная профилактика — это комплекс мероприятий для обеспечения оптимальных условий для созревания зародышевых клеток, образования зиготы, имплантации зародыша и его раннего развития.

Показаниями для периконцепционной профилактики являются:

- наличие в семье риска по врожденным порокам развития, таким как дефекты нервной трубки, расщелины губы и нёба, пороки сердца и др.;
- привычное невынашивание беременности,
- рождение детей с гипотрофией;
- сахарный диабет и некоторые другие эндокринопатии;
- хроническая соматическая патология у одного из родителей;
- работа одного из супругов на вредном производстве.

Периконцепционная профилактика возможна при условии, что беременность не случайная, а супруги ее планируют. За 3 - 4 мес до зачатия супруги проходят подробное медицинское обследование, в том числе на наличие инфекции. Профилактическое лечение с применением специального комплекса витаминов, микроэлементов супруги проходят за 2—3 мес. до зачатия. Желательно соблюдать сбалансированное питание. При наступлении беременности женщина проходит обследование по программе пренатальной диагностики.

8. Лечение наследственных болезней.

Терапия наследственных заболеваний - комплекс средств и методов коррекции и предотвращения наследственных заболеваний. Включает методы метаболомики, генотерапии, диетотерапии и др.

Общие подходы к лечению наследственных болезней сходны с подходами к лечению болезней любой другой этиологии. При лечении наследственной патологии полностью сохраняется принцип индивидуализированного лечения (лечить не болезнь, а болезнь у конкретного человека). Этот принцип особенно важен, поскольку наследственные болезни обладают гетерогенностью и с одной и той же клинической картиной могут протекать разные наследственные заболевания с разным патогенезом. В зависимости от генотипа, условий пре- и постнатального онтогенеза проявления мутаций у конкретного индивида могут модифицироваться. В лечении наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью выделяют следующие направления: симптоматическое, патогенетическое, этиотропное.

1) *Симптоматическое лечение* - коррекция патологических симптомов и облегчение состояния больного

- применение анальгетиков для снятия боли
- использование антигистаминных средств
- муколитики при муковисцерозе
- применение физиотерапии
- переливание крови при гемолитических анемиях.

При наследственных заболеваниях лекарства способны лечить лишь симптомы – дефект гена остается

- хирургическое - устранение врожденных дефектов;
- реконструктивная хирургия;

2) *Патогенетическое лечение* - коррекция биохимического и физиологического процессов (наследственные болезни обменов)

- восполнение дефицита фермента или гормона (сахарный диабет, гипотиреоз)
- удаление накапливающегося метаболита (выведение, плазмоферез и т.д.)
- ограничение субстрата в пище
- удаление или замещение поврежденных тканей

Пример с фенилкетонурией. Следует помнить, что к зрелому возрасту чувствительность нервной системы к продуктам распада фенилаланина существенно снижается и ограничение в диете может быть снижено или отменено.

- лечение продуктами гена, т.е. возмещение того, что не производится;
- возмещение фермента;

- трансплантация органа (вилочковая железа, панкреас и т.д.).

3) *Адаптирование среды как метод лечения - устранение факторов риска из окружающей нас среды.*

4) *Генная терапия*

Цель генной терапии – устранить причину заболевания, то есть генетический дефект

Этические проблемы:

- Появление «спроектированных» детей (усиление благоприятных и подавление неблагоприятных признаков)
- Несовершенство технологии!
- Необходимо проведение на уровне генетического аппарата клетки

Методы генной терапии

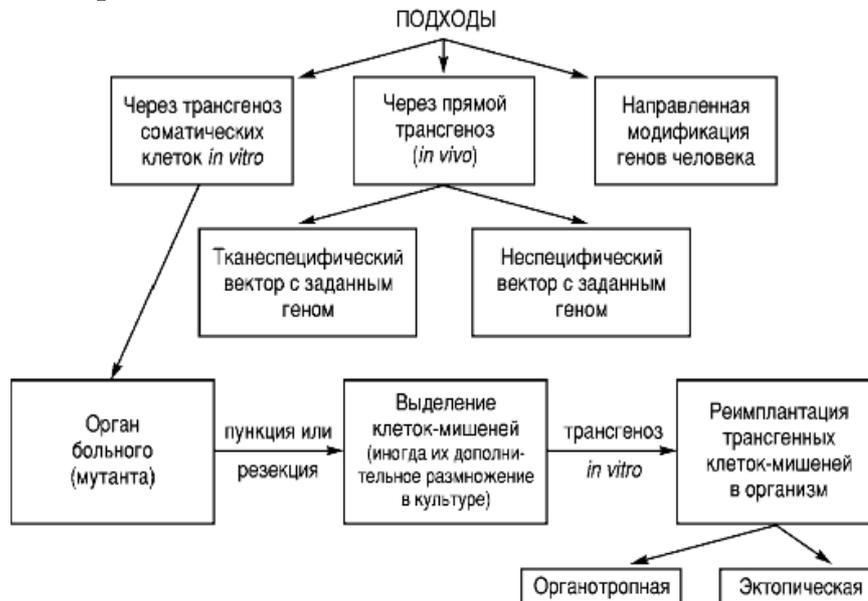
•Соматическая генная терапия

–не передается по наследству

•Зародышевая генная терапия

–повсеместно запрещена

Подходы генной терапии



Вопросы и задания

1. Дайте определение термину «профилактика».
2. Назовите пути реализации первичной профилактики.
3. С помощью каких мероприятий реализуется вторичная профилактика?
4. Как проявляется наследственная патология?
5. Назовите организационные формы профилактики.
6. Что такое медико-генетическое консультирование?
7. Каковы задачи медико-генетического консультирования?
8. Перечислите причины обращаемости в медико-генетическую консультацию.
9. Перечислите признаки, на основании которых можно заподозрить наследственную патологию.
10. Что такое пренатальная диагностика?
11. Назовите показания для проведения пренатальной диагностики.
12. Перечислите неинвазивные и инвазивные методы диагностики.
13. Назовите критерии отбора наследственных заболеваний для просеивающих программ диагностики наследственных болезней у новорожденных.
14. Перечислите наследственные заболевания, по которым проводится массовый скрининг в России и западных странах.
15. Назовите показания для периконцепционной профилактики.
16. В чем заключается периконцепционная профилактика?

Вопросы для самоконтроля знаний

1. Какие причины приводят к возникновению полных и мозаичных форм хромосомных болезней?
2. Как можно объяснить тот факт, что болезни с аномалиями половых хромосом имеют меньше клинических проявлений, чем болезни обусловленные аномалиями аутосом?
3. Какие возможны способы помощи больным с хромосомными болезнями?
4. Приведите примеры генных болезней человека с различными типами наследования?
5. Какие методы изучения наследственности человека используются при диагностике генных болезней?

Приложение 1

Краткая характеристика некоторых моногенных наследственных заболеваний

Заболевание	Минимальный диагностический критерий	Тип наследования	Наиболее частые обращения
Аарскога синдром	Гипертелоризм, брахидактилия, кожная синдактилия, низкий рост, «шалевидная» мошонка	АД или Х-сц. Р	Эндокринолог
Аглосии-адактилии синдром (синдром Ханхарта)	Микрогения, микроили аглоссия, редуцированные пороки конечностей	АД	Хирург
Адреногенитальный синдром	Прогрессирующая вирилизация, двойственное строение половых органов, ускоренное соматическое развитие	АР	Эндокринолог
Акроцефало-синдактилия	Акроцефалия, синдактилия различной степени	АД	Нейрохирург, хирург
Альбинизм глазокожный тираминазо негативный	Депигментация кожи, волос, глаз, светобоязнь, нистагм	АР	Офтальмолог
Альпорта синдром (нефрит наследственный с глухотой)	Снижение слуха, гематурия и протеинурия	АД, Х-сц. Р	Нефролог, отоларинголог
Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)	Атаксия, телеангиэктазия, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей,	АР	Невролог

	снижение уровня IgA		
Барде-Бидля синдром	Ожирение, гипогонадизм, умственная отсталость, слепота, полидактилия	АР	Эндокринолог, психоневролог, офтальмолог
Беквита-Видемана синдром	Омфалоцеле, макроглоссия, макросомия	АД	Хирург
Вильямса синдром (синдром «лица эльфа»)	Необычное лицо, надклапанный стеноз аорты, умственная отсталость, гиперкальциемия	АД	Психоневролог, кардиохирург
Амавротическая идиотия Тея-Сакса	Задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, слепота, ранняя смерть	АР	Детский невропатолог
Гемофилия А	Кровотечения, гемартрозы, дефицит VIII фактора	Х-сц. Р	Гематолог
Ларсена синдром	Множественные врожденные вывихи, необычное лицо, скелетные аномалия	АД и АР	Ортопед
Марфана синдром	Высокий рост, арахнодактилия, подвывих хрусталика, аневризма аорты	АД	Кардиохирург, офтальмолог
Мышечная дистрофия Дюшенна	Мышечная слабость, псевдогипертрофия икроножных мышц, прогрессирующее течение	Х-сц. Р	Невропатолог
Нейрофиброматоз (болезнь Реклинггаузена)	Пигментные пятна, множественные нейрофибромы, глиома зрительного нерва	АД	Невролог, дерматолог

Остеогенез несовершенный	Повышенная ломкость костей, голубые склеры, отосклерозы	АД и АР	Хирург, отоларинголог
Рассела-Сильвера синдром	Отставание в росте, специфическое лицо, асимметрия скелета, нарушение полового развития	АД	Эндокринолог
Рубинштейна- Тейби синдром	Прогрессирующая умственная отсталость, широкие ногтевые фаланги первых пальцев кистей и стоп, характерное лицо	АД	Психоневролог
Ушера синдром	Врожденная нейросенсорная глухота, пигментный ретинит	АР	Сурдолог, отоларинголог, офтальмолог

Приложение 2

Примеры записи кариотипов

Фенотип	Кариотип
Нормальный мужчина	46, XY
Нормальная женщина	46, XX
Мужчина с синдромом Дауна, простая трисомия 21	47, XY,+21
Нормальный мужчина, носитель Робертсоновской транслокации (например, отец, ребенка с транслокационной формой синдрома Дауна)	45, XY, t(14q; 21q)
Девочка с синдромом Патау, простая трисомия 13	47, XX, +13
Мальчик с синдромом Эдвардса, простая трисомия 18	47, XY, +18
Девочка с синдром «крика кошки» (делеция короткого плеча хромосомы 5)	46, XX, 5p- или 46, XX, del(5p)
Девочка с пороками развития (делеция длинного плеча хромосомы 18)	46, XX, 18q- или 46, XX, del(18я)
Мужчина с хроническим миелолейкозом	46, XY, t(9q34;22q11)*
Синдром Тернера (моносомия X-хромосомы)	46, XX/47,XXX
Нормальная женщина (мозаичность по числу X-хромосома)	47, XXY

Мужчина с синдромом Клайнфельтера	46, XX, inv(7)(p14q25)
Нормальная девочка (перичентрическая инверсия хромосомы 7)	47,XYУ
Нормальный мужчина с полисемией Y	46, X, i(Xq)
Девочка с нарушенным строением гениталий (изохромосома по длинному плечу X-хромосомы)	

Приложение 3

Характеристика наследственных заболеваний, выявляемых путем скрининга новорожденных

Заболевание	Дефект (наиболее частый)	Клиническое проявление	Коррекция
Фенилкетонурия	Дефицит фенилаланингидроксилазы	Судороги, экзематозное поражение кожи, отставание психомоторного развития, микроцефалия, умственная отсталость	Ограничение в рационе продуктов питания ребенка, содержащих фенилаланин
Галактоземия	Дефицит галактозо1-фосфатуридилтрансферазы	Задержка физического и умственного развития, рвота, поражение печени, катаракта, умственная отсталость, ранняя смерть.	Диета, полностью лишенная галактозы
Врожденный гипотиреоз	Нарушение био синтеза тиреоидных гормонов	Сухость кожи, запоры, неврологические нарушения, зоб, микседема, слабоумие	Заместительная терапия тиреоидными гормонами
Адреногенитальный синдром	Недостаточность 21-гидроксилазы	Выделяют несколько клинических вариантов. При частой вирильной форме у мальчиков — преждевременное половое созревание; у девочек — мускулинизация наружных гениталий. При сольтеряющей форме — упорная	Назначение глюкокортико-стероидных препаратов, минералокортикоидов

		рвота, обезвоживание, шоковый коллапс	
Муковисцидоз	Аномалия белка — трансмембранного регулятора проводимости хлоридов в клетки	Кашель, рецидиви- рующие бронхиты, синуситы, пневмонии, обильный стул, патология поджелудочной железы	Назначение муколитиков, панкреатических ферментов, антибиотикотерапия, комплекс дыхательных упражнений