

Методы изучения генетики

Медико-генетическое консультирование



Лекция 7

ГЕНЕТИКА

- Наука о наследственности и изменчивости.



ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

- Наука о наследственности и изменчивости человека.



МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

раздел генетики человека

- **система знаний о роли генетических факторов в патологии человека**
- и система методов диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии**



Прикладной раздел медицинской генетики.
Оказание медицинской помощи больным с наследственной патологией и их семьям, которое заключается в диагностике, лечении, медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике наследственной и врожденной патологией.

Историческая справка развития медико-генетической службы

- **Адамс** «Философский трактат о наследственных свойствах человеческой расы» (1815)
- **Давиденков С.Н. Первая в мире МГК (1929)**
Сформулировал основные направления в профилактике наследственных болезней
- **Шелдон Рид** дал определение МГК как социальной службы, направленной на помощь семье без относительного влияния на общество и политику;
сформулировал цель, задачи и содержание работы МГК (1947)
- **В 1974 г. Резолюция** рабочего комитета по генетическому консультированию Американского общества генетики человека (Хайдельберг, 1974)



*Давиденков
Сергей Николаевич*

Что такое МГК?

«... коммуникативный процесс, связанный с решением проблем относительно появления или риска появления генетических болезней в семье.

Этот процесс заключается в попытке одного или более квалифицированных специалистов помочь пациенту или его семье в следующих вопросах:

- понять медицинские факты, включающие диагноз, возможное течение болезни и доступное лечение
- оценить пути наследования болезни и риск ее повторения
- определить возможность принятия решения исходя из величины повторного риска
- выбрать ряд действий в соответствии с этим решением, принимая во внимание риск и семейные цели
- помочь консультирующимся лучше адаптироваться к болезни и риску повторения этой болезни в семье ...»

Цели и задачи МГК

- Уточнение диагноза наследственного заболевания
- Определение типа наследования заболевания в семье
- Прогноз потомства в семье
- Объяснение в доступной форме смысла медико-генетического заключения и помощь в принятии решения по дальнейшему деторождению
- **Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения**

Трудности в изучение закономерностей наследственности у человека

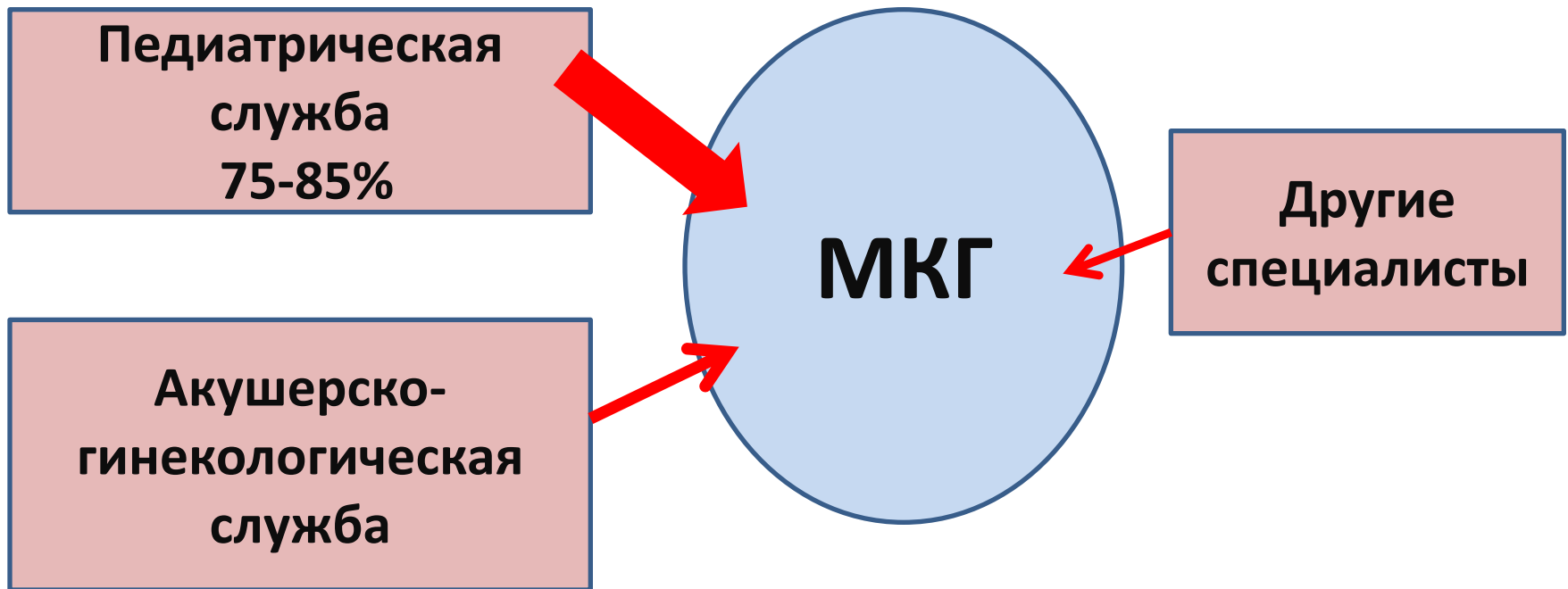
- малочисленное потомство
- большое число хромосом
- большая продолжительность цикла развития до наступления половой зрелости
- большая продолжительность жизни
- медленная смена поколений
- невозможность экспериментального скрещивания и проведения экспериментов
- высокая степень фенотипического полиморфизма, связанного с влиянием внешней среды



Группы населения, обращающиеся в медико-генетическую консультацию

ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ	ЦЕЛЬ ОБРАЩЕНИЯ	ПРОЦЕНТ СЕМЕЙ
ЗДОРОВЫЕ СУПРУГИ, ИМЕЮЩИЕ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА	ПРОГНОЗ ПОТОМСТВА	65
ЛИЦА С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	УТОЧНЕНИЕ ДИАГНОЗА	30
ЗДОРОВЫЕ ЛИЦА, ИМЕЮЩИЕ БОЛЬНЫХ РОДСТВЕННИКОВ	ПРОГНОЗ ЗОРОВЬЯ И ПОТОМСТВА	5

Схема медико-генетической службы и ее связей с практической медициной



Уровни медико-генетической помощи населению

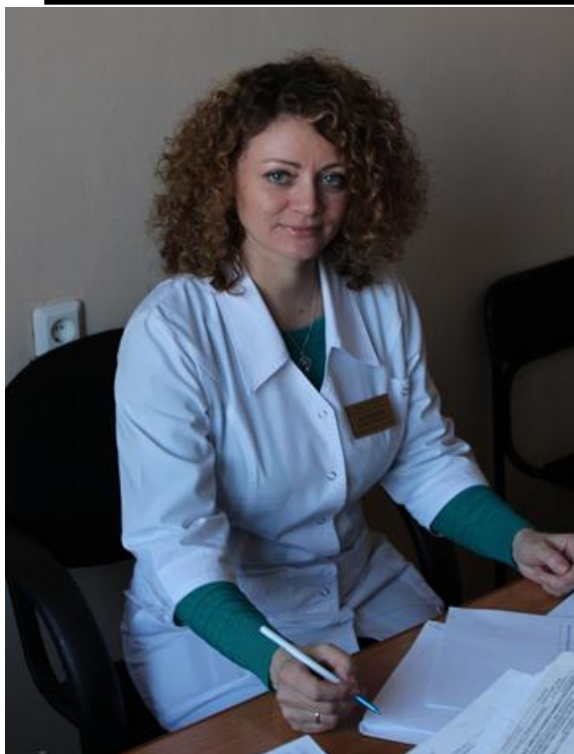
ЧИСЛЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ	УЧРЕЖДЕНИЯ
150 млн.	<p>4. Федеральные центры: новые методы диагностики (биохимические, цитогенетические, молекулярно-генетические), консультирования, пренатальной диагностики, лечения и реабилитации</p>
6 – 8 млн.	<p>3. Межрегиональные медико-генетические консультации: консультирование, цитогенетическая и биохимическая диагностика, пренатальная диагностика (УЗИ, сывороточные маркеры, инвазивная), скрининг на ФКУ и гипотиреоз</p>
1,5 – 2 млн.	<p>2. Медико-генетические консультации: консультирование, цитогенетическая и биохимическая диагностика, пренатальная диагностика (УЗИ, сывороточные маркеры)</p>
50 – 60 тыс.	<p>1. Врач-генетик ЦРБ: отбор семей с наследственной патологией и направление их в МГК</p>

кабинет
генетика
ОДКБ



ЦРБ, городские
ЛПУ

**Оренбургская областная
медико-генетическая консультация**
(Оренбургская областная
клиническая больница №2)



Заведующая МГК,
главный генетик
Оренбургской области
Беляшова Е.Ю.

Задача МГК с точки зрения организации здравоохранения – создание сети генетической помощи легко доступной для всех, кто в ней нуждается

- Теоретические расчеты показывают, что суммарная величина **генетического груза** достигает **0,2**, т.е. **1/5** **всего генофонда** современных популяций подвержена таким мутациям, которые проявляются как пре- и постнатальная смертность, ВПР, наследственные болезни, бесплодие.
- Величина генетического груза иногда значительно колеблется от популяции к популяции.

Основные факторы, влияющие на генетическую структуру популяции

- 1. Инбридинг**
- 2. Дрейф генов**
- 3. Миграция**
- 4. Мутационный процесс**
- 5. Естественный отбор**

1. Инбридинг

- Инбридинг, **отклонение от случайного вступления в брак в сторону кровнородственных браков** – главный фактор, нарушающий равновесие генотипов в популяции.
- Инбридинг является частным случаем **ассортативных браков**.
- Браки между родственниками встречаются в разных популяциях с разной частотой, что приводит к разной отягощенности наследственными болезнями.

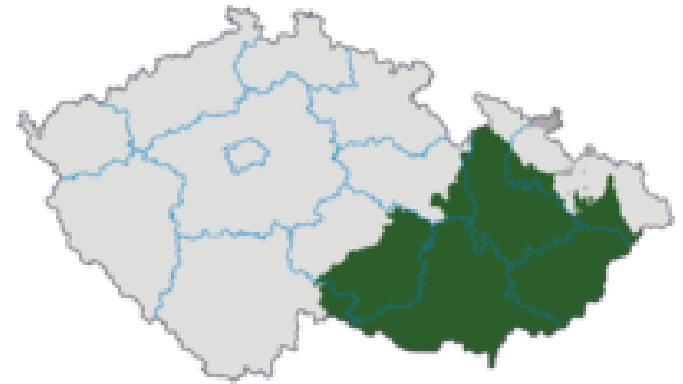


Частота кровнородственных браков в популяциях

	Чехия	Италия	Южная индия	Египет	Таджикистан	Туркмения
Частота кровнородств. браков	0,2%	1,9%	39,4%	75,8%	26%	36%

Примеры

- **В Моравии есть несколько деревень, где очень высока частота инцестных браков** → очень высокая частота патологии, особенно легкая степень умственной отсталости (дебильность).



Моравия в сегодняшней Чехии

- Браки кузенов, например, повышают риск с 5% для нормальной популяции до 13%.

Генетическое значение инбридинга

- постепенное увеличение доли **гомозиготных** ↑ лиц
- уменьшение доли **гетерозиготных** ↓ лиц в популяции,

т.е. в инбредной популяции **редкие рецессивные гены оказываются в гомозиготном состоянии чаще**, чем в панмиксной популяции.

Причем, чем реже ген в популяции, тем больше роль инбридинга в манифестации заболевания.

2. Дрейф генов

- Действие генетического дрейфа аналогично действию инбридинга.
- В малых популяциях (дем – 1500 - 4000, изолят – менее 1500) имеется большая вероятность случайного распределения генов.
- Поскольку генотипы потомства определяются генотипами родителей, то **чем меньше популяция, тем меньше выбор для родительских гамет, тем интенсивнее протекает в ней процесс дрейфа, что приводит к снижению частоты одних аллелей и увеличению и закреплению других**.
- Например, финские, еврейские болезни и т.п.

Финские наследственные болезни

- врождённый нефротический синдром финского типа,
- аспартилгликозаминурия,
- ранний детский цероидлипофусциноз,
- врождённая гиперплазия коры надпочечников,
- врождённая дистрофия стромы роговицы,
- Синдром Ашера III типа,
- карликовость Мелбри и другие

Еврейские наследственные болезни

- Синдром Мартина — Белл
- Спинальная мышечная атрофия
- Муковисцидоз
- Болезнь Тея — Сакса
- Риллей — Дай синдром
- Болезнь Кэнэвэн
- Муколипидоз IV типа
- Немалиновая миопатия
- Болезнь Ниманна — Пика

3. Миграция

- Миграция выступает как фактор, по эффекту противоположный дрейфу генов.
- Миграционный поток приводит к нарушению границ браков,
- способствует **выравниванию генных частот** и **гетерозиготизации** населения.
- Однако, она может привести и к накоплению генов в гомозиготном состоянии, когда мигрируют семьи, группы родственников, кланы.

4. Мутации

- При оценке индуцированных мутаций различают **индивидуальный** и **популяционный** прогноз.
- Повышение уровня мутаций до 0,001 не имеет **существенного значения для вероятности рождения больного ребенка у конкретного человека, а в популяции – это тысячи больных детей.**
- Частота возникновения новых мутаций может зависеть от физиологического состояния организма, возраста, естественного фона радиации и др.

5. Естественный отбор

- Наследственные болезни в большинстве случаев снижают репродуктивные возможности их носителей.
- Больные имеют меньшие шансы оставить потомство.
- **Однако, успешная разработка методов лечения наследственных болезней способствует увеличению продолжительности жизни больных, дожитию до репродуктивного возраста (фенилкетонурия, АГС, муковисцидоз и др.), что ведет к распространению мутантных генов.**
- Кроме того, известны случаи, когда действие отбора направлено в пользу гетерозигот по некоторым мутантным генам.

Задача МГК

с медицинской точки зрения

– составление медико-генетического прогноза в семье

Медико-генетический прогноз включает в себя три элемента:

- определение степени генетического риска
- оценку тяжести медицинских и социальных последствий заболевания
- перспективу применения методов пренатальной диагностики

Правильное составление медико-генетического прогноза зависит от следующих факторов:

- точности диагноза
- адекватности применения методов расчета генетического риска
- знакомства с новейшими данными литературы

Задача МГК

с социальной точки зрения

– помощь семье в принятии правильного решения

- Врач-генетик должен **помочь** консультирующимся понять
 - медицинские факты,
 - тип наследования заболевания,
 - генетический риск его повторения в семье,
 - лучше адаптироваться к несчастью
 - и принять правильное решение относительно дальнейшего деторождения.
- Эффективность МГК напрямую **зависит от грамотного** выполнения этой коммуникативной функции врача-консультанта.

Требования к образу коммуникатора (врача-генетика)

- Квалифицированный врач с опытом **синдромологического подхода** к диагностике
- Генетик, знающий формальные основы и современные достижения генетики
- Специалист, владеющий основами вариационной статистики
- **Психолог**, который может оценить структуру личности, психологический статус пациентов и на этой основе **построить беседу**
- **Педагог**, умеющий в доступной форме объяснить смысл генетического заключения

ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ



Программы профилактики врожденной и наследственной патологии





I. Первичная профилактика

направленная на здоровых людей, по предупреждению возникновения врожденных дефектов путем уменьшения восприимчивости или устранения факторов риска в периконцепционном периоде (до и после зачатия) - **периконцепционная профилактика.**

Наиболее экономичная

«Praestat cautela quam medela»

(«Предостеречь лучше, чем исправлять», лат.)

Периконцепционная профилактика на популяционном уровне

Факторы на которые направлена профилактика:

1. Возраст матери. Оптимальный возраст 24-34 года.

- ✓ У матерей моложе 20 лет чаще рождаются дети с низким весом, гастрошизисом и другими васкулярными дизрубциями.
- ✓ У матерей старше 35 лет – риск для синдрома Дауна и других хромосомных нарушений



Гастрошизис - дефект передней брюшной стенки, при котором через расщелину из брюшной полости выпадают петли кишечника иногда и другие органы



2. Здоровье матери и отца.

- ✓ Контроль *неинфекционных заболеваний* - динамика веса беременной и артериального давления, роста матки и содержания сахара и белка в моче.
- ✓ Контроль над *инфекционными заболеваниями*. В первую очередь над **краснухой** – наиболее тератогенный. Применение вакцинации.
- ✓ **Курение** – низкий вес (у 1^{го} из 6 низковесный новорожденных причина – курение матери во время беременности), ДЦП, врожденные дефекты.
- ✓ **Алкоголь** – причина повреждений головного мозга: умственная отсталость, изолированная или сочетанная малыми аномалиями развития (*синдром алкогольного плода*) при хроническом алкоголизме.



- ✓ **Производственные факторы:** свинец, ртуть, производство пластика, ионизирующее излучение и др. Приводит к снижению плодовитости, спонтанным абортам и ВПР.
- ✓ **Лекарственные препараты.** Необходима полная база данных по тератогенным эффектам.
- ✓ **Мониторинг ВПР.** В настоящее время вклад ВПР в структуру смертности и инвалидизации – самый высокий (выше ИБС, инсультов и неоплазий).

Это необходимо для контроля потенциальных тератогенов.

Поводом стал **талидомидный синдром** конца 50-х гг.

ALISON LAPPER

My Life in My Hands

'The autobiography is as frank as she is' *Evening Standard*



«Чем выше к моменту зачатия уровень здоровья будущих папы и мамы, тем здоровее будет ребенок»

Е.О. Комаровский, детский врач



Витамины и фолиевая кислота

(от 0,4 до 4-8 мг в день) + **ИНОЗИТОЛ** (в рибоксине)

Государственная программа, направленная на расширение пищевого ассортимента с добавлением фолиевой кислоты (хлеб, макароны, каши) и внедрение рекомендаций по ежедневному приему фолиевой кислоты лицам репродуктивного возраста.

США,
Великобритания,
Канада,
Германия,

Польша,
Венгрия,
Китай,
Мексика и др.

Витамин:

B9

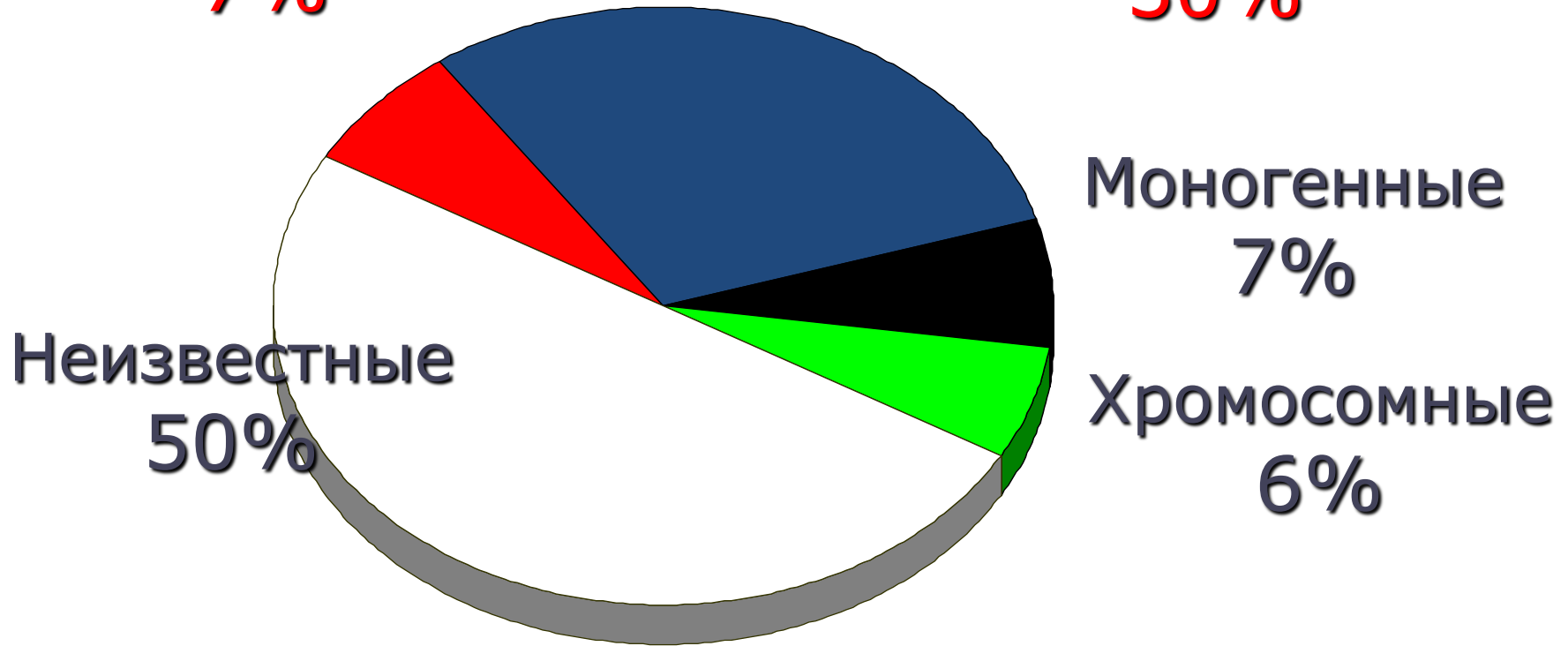
(Фолиевая кислота)



Этиологическая структура ВТР

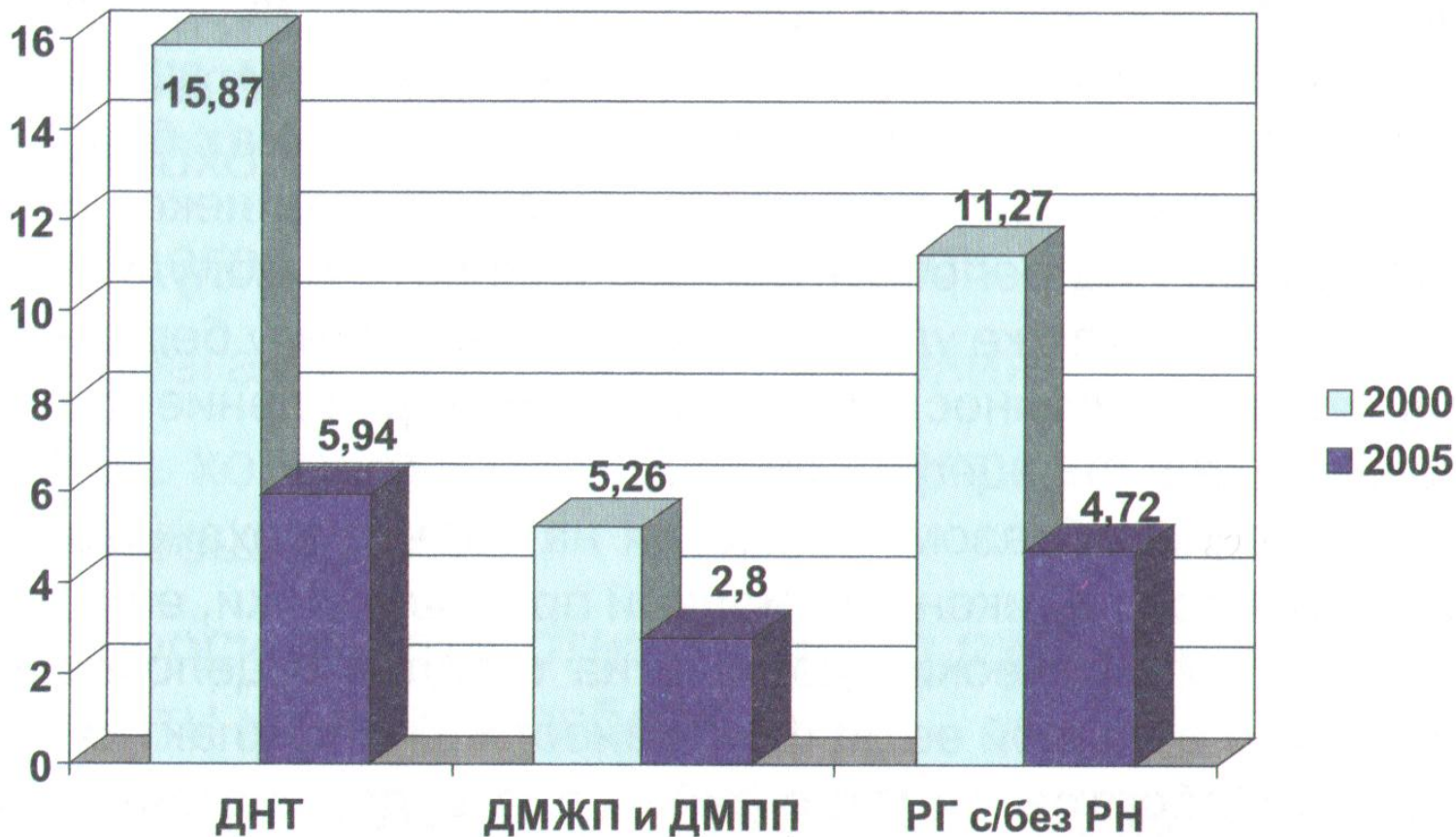
Тератогенные
7%

Мультифакториальные
30%



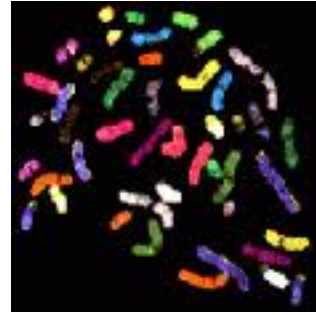
**! Доля потенциально
предупреждаемых ВТР -
10-50% ВТР**

Эффективность первичной профилактики фолат-зависимых ВПР в Московской области в общей выборке новорожденных и плодов с ВПР.
(частоты на 10000 рождений)



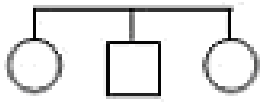
ДНТ – дефекты нервной трубки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; РГ с/без РН – расщелина губы с/без расщелин неба

Методы изучения генетики человека

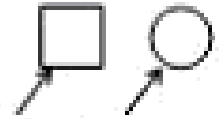


- I. Клинико-генеалогический
- II. Цитогенетический: кариотипирование, картирования, экспресс-методы определения X и Y хромосом
- III. Близнецовый
- IV. Биохимический
- V. Антропологический: фенотипический анализ и дерматоглифика
- VI. Методы пренатальной диагностики:
 - неинвазивные (определение сывороточных маркеров и УЗИ)
 - и инвазивные (хорионбиопсия, амниоцентез, кордоцентез)
- VII. Методы ДНК диагностики
- VIII. Методы моделирования
- IX. Популяционно-статистические методы.

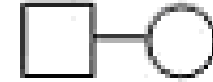




Клинико-генеалогический метод

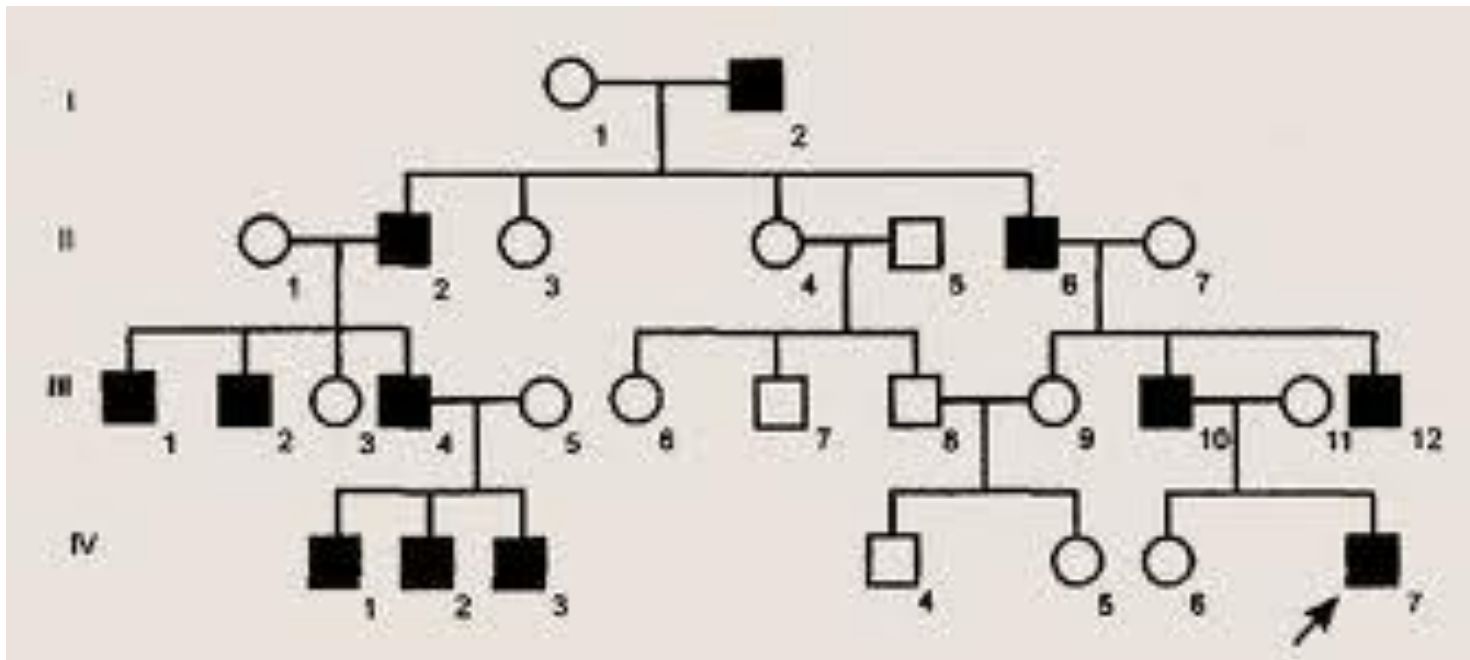


Суть метода: составление родословной



Значение и возможности метода:

- Установление наследственного характера признака
- определение типа наследования
- определение зиготности пробанда и родственников
- пенетрантность и экспрессивность признака
- определение механизмов взаимодействия генов, групп сцепления
- прогнозирование
- медико-генетическое консультирование
- изучение мутационного процесса



Этапы метода:

- сбор сведений о семье
- составление родословной
- анализ родословной

Типы наследования

Аутосомно-доминантное

Аутосомно-рецессивное

Промежуточное

Сцепленное с X-хромосомой

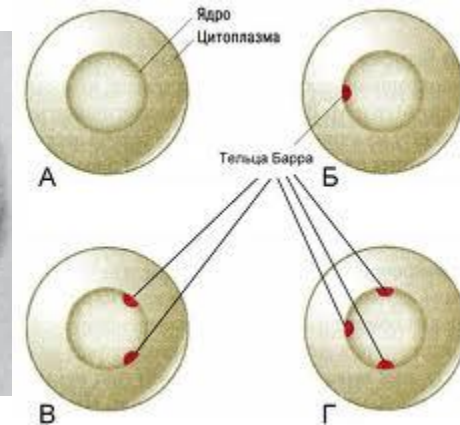
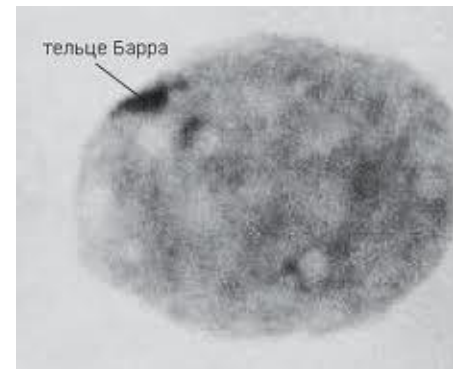
Голандрическое

Цитогенетический метод

- Кариотипирование,
- Картирование,
- Экспресс-методы определения X-хроматина

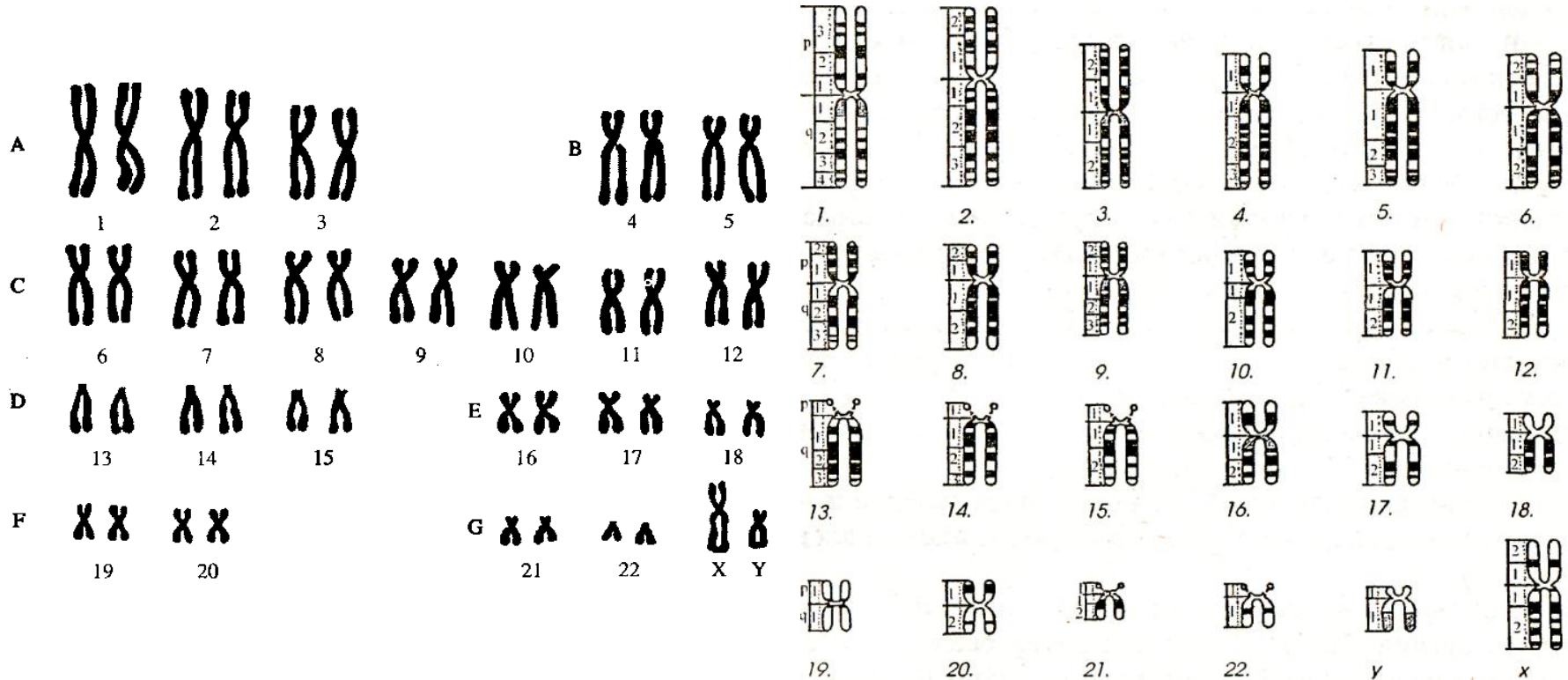


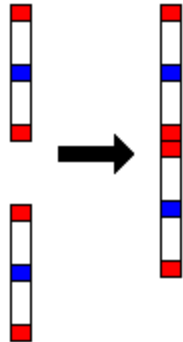
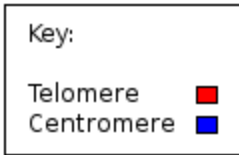
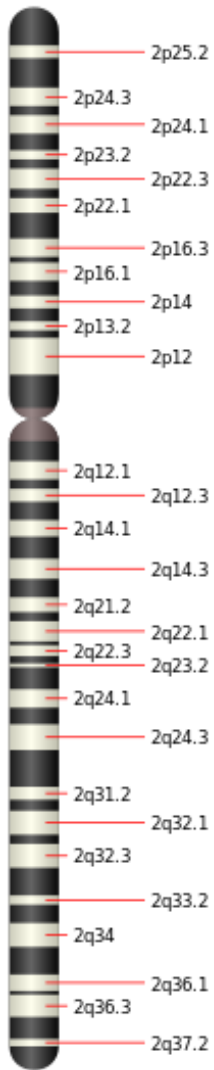
- Экспресс-метод определения Y хромосомы



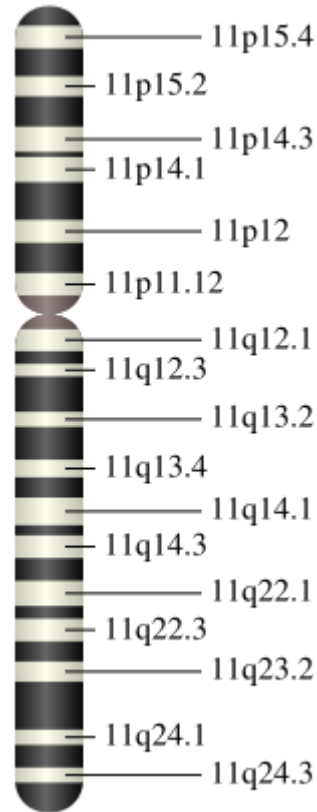
Денверская классификация

Парижская классификация

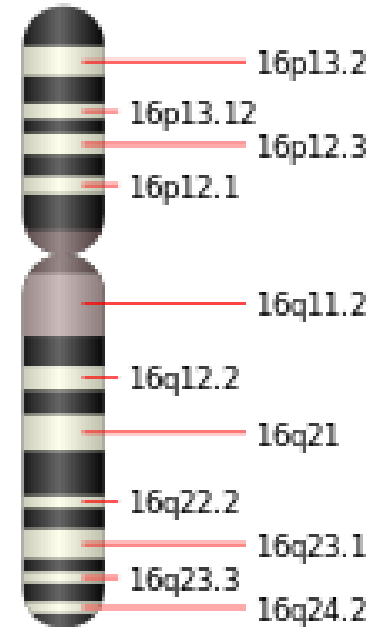




2-я хромосома человека



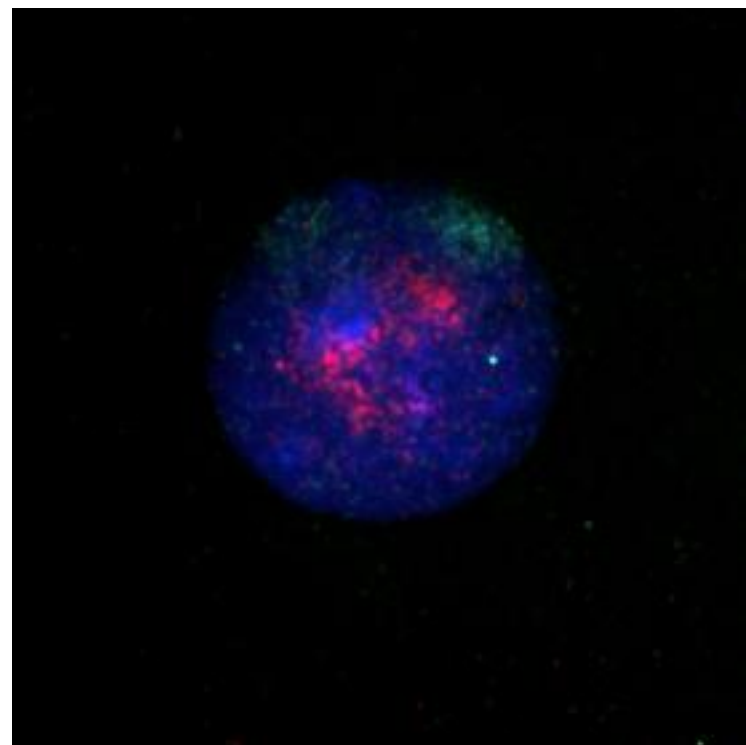
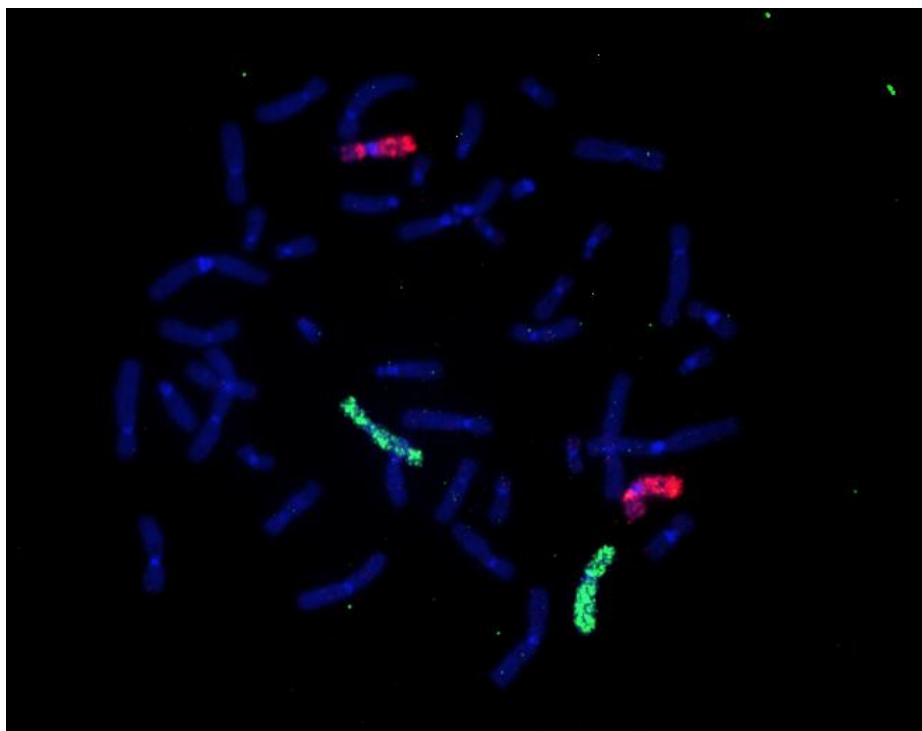
11-я хромосома человека
НВВ — β-субъединица гемоглобина



16-я хромосома человека

FISH-painting

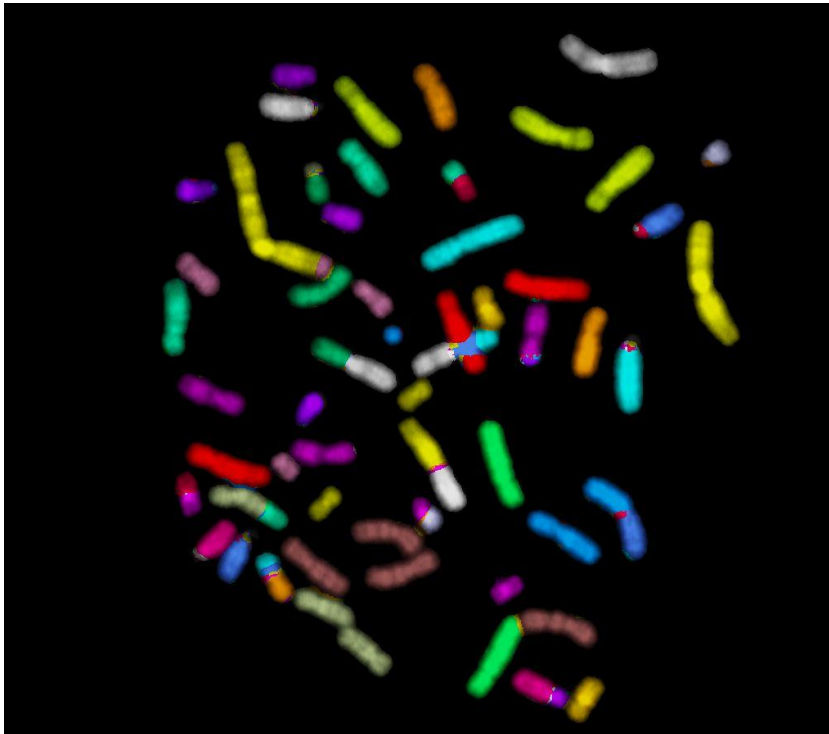
- Для выявления хромосомных аббераций используют зонды на целую хромосому или хромосомные плечи (Whole Chromosome Painting)



Гибридизация с WCP зондами на хромосомы 6 (зеленый) и 9(красный)

Многоцветный FISH на 24 хромосомы (M-FISH)

- Для скрининга перестроек в кариотипе применяют набор полнохромосомных комбинированных зондов для всех хромосом 24-х цветный FISH (M-FISH, SKY).



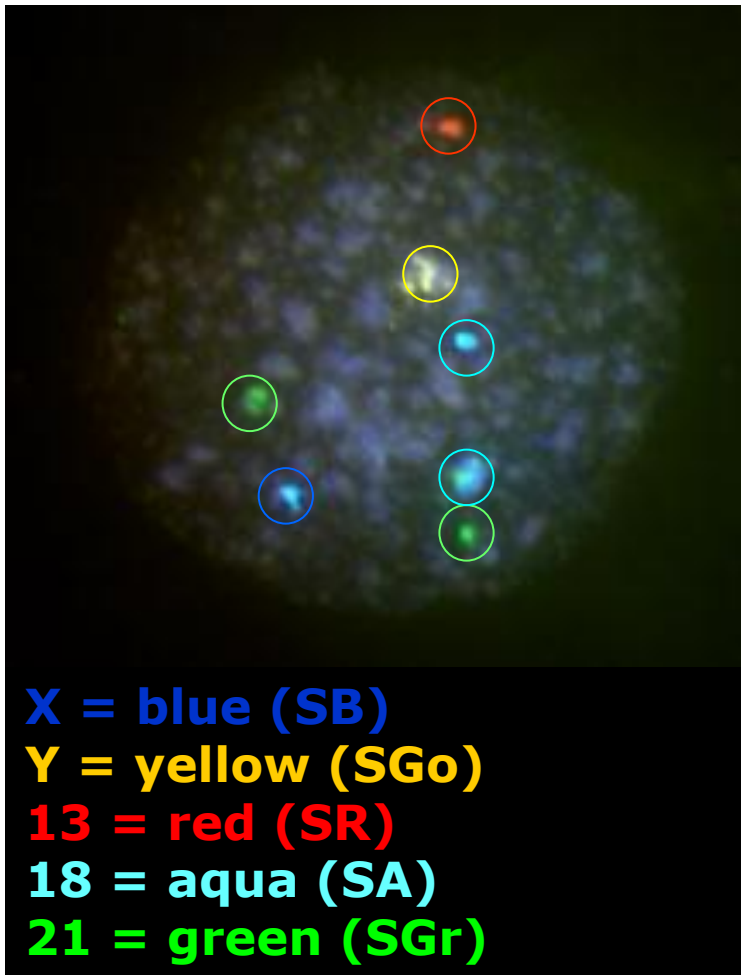
	Aqua	Green	Orange	Red	NIR*
1					Yellow
2	Cyan				
3				Magenta	
4		Light Green	Red		
5		Light Green			Yellow
6	Cyan				
7				Magenta	
8			Red		Yellow
9			Red		
10	Cyan	Light Green		Magenta	
11		Light Green		Magenta	
12		Light Green	Red		
13	Cyan		Red	Magenta	
14			Red		
15			Red	Magenta	
16	Cyan	Light Green		Magenta	Yellow
17		Light Green		Magenta	
18		Light Green	Red		
19	Cyan			Magenta	
20	Cyan		Red		Yellow
21			Red	Magenta	Yellow
22	Cyan	Light Green		Magenta	
X			Red	Magenta	
Y	Cyan		Red	Magenta	


MetaSystems

24Xyte
Labelling Scheme

Multicolor
FISH Probe Kit
for Human Chromosomes

*NIR: Near Infrared



Детекция основных хромосом-ассоциированных синдромов

Анеуплоидия хромосомы:

- 13 (Синдром Патау),
 - 18 (Синдром Эдвардса),
 - 21 (Синдром Дауна),
 - X или Y (Синдром Тернера или Клейнфельтера),
- ассоциированы более чем в 80% с фатальными генетическими нарушениями.

Близнецовый метод

обследование моно- и дизиготных близнецов и определение коэффициента конкордантности (сходства) и дискордантности (различий) признаков.

$$H = \frac{\% \text{ сходства МЗБ} - \% \text{ сходства ДЗБ}}{100 - \% \text{ сходства ДЗБ}}$$



- $H=1$ – признак определяется полностью наследственным компонентом;
- $H=0$ – определяющую роль играет фактор среды;
- $H=0,5$ – свидетельствует о примерно одинаковом влиянии наследственности и среды на формировании признака.

Биохимический метод

Выявление заболеваний связанных с нарушением обмена веществ (кровь, моча, пот и др)



Антропологические методы

- Фенотипический анализ
- Метод дерматоглифики
 - ✓ дактилоскопия – пальцы
 - ✓ пальмоскопия – ладонь
 - ✓ плантоскопия – подошва.



Периконцепционная профилактика в группах риска

ЦЕЛЬ: обеспечение оптимальных условий для созревания яйцеклетки, ее имплантации и раннего развития.

Включает в себя систему мероприятий, направленных на устранение некоторых факторов риска врожденных дефектов развития и в широком смысле на улучшение состояния здоровья будущих родителей.

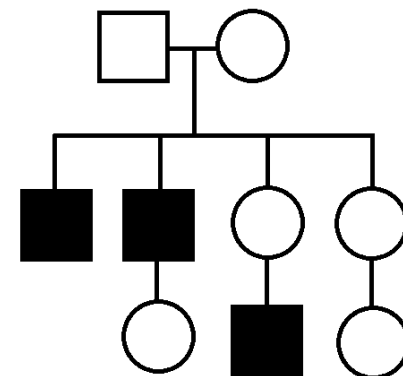
В 1984г перечень показаний для периконцепционной профилактики (Hollingsworth и соавт.):

- сахарный диабет и другие эндокринные нарушения;
- повторные спонтанные аборты и мертворождения;
- повышенный риск мультифакториальных пороков развития;
- рождение детей с гипотрофией и преждевременные роды в анамнезе;
- хронические заболевания у родителей и длительное употребление лекарственных препаратов, противозачаточных и наркотических средств.

Категории генетического риска в медико-генетической консультации

КАТЕГОРИИ РИСКА	ПРОЦЕНТ СЕМЕЙ
НИЗКИЙ (ДО 5%)	62
СРЕДНИЙ (ДО 20%)	13
ВЫСОКИЙ (СВЫШЕ 20%)	25

Основной аналитический метод
для оценки риска
– **клинико-генеалогический метод**





II. Вторичная профилактика

Проводится по отношению к больным и направлена на устранение появления (развертывания и затягивания) болезни через раннюю диагностику **в пренатальном периоде**. Позволяет уточнить врачебную тактику при различных формах ВПР: от прерывания беременности по медицинским показаниям в случае согласия семьи до осуществления внутриутробного лечения.

Этапы:

1. просеивающий

2. неинвазивные

- УЗИ
- Скрининг материнских сывороточных факторов (СМСФ)

3. инвазивные

- хориоцентез
- амниоцентез
- кордоцентез

УЗИ



	Уровень	Этапы	Эффективность
I	Территориальные женские консультации	I. 11-14 нед	Оценка анатомии плода и состояния хориона с измерением толщины воротникового пространства для формирования группы риска на ВПР и хромосомную патологию.
		II. 20-24 нед	Оценка анатомии плода, состояния плаценты и количества воды с целью выявления ВПР и маркеров хромосомной патологии.
		III. 30-32 нед	Оценка анатомии и степени развития плода для выявления ВПР с поздним проявлением
II	Территориальные МГК	Подтверждающая и/или уточняющая диагностика конкретных форм патологии развития у плода, оценка тяжести состояния и прогноза здоровья будущего ребенка с решением вопроса по дальнейшей тактике ведения беременности (в т.ч. ее прерывания в случае тяжелого, не поддающегося лечению ВПР у плода).	

Скрининг материнских сывороточных факторов (II триместр)

- альфа-фетопротеин (АФП),
 - хорионический гонадотропин (ХГ)
 - неконъюгированный эстриол (НЭ)
 - ассоциированный с беременностью протеин-А (РАРР-А).
- “тройной тест”
- “четверной тест”
-
- A diagram consisting of two purple curly braces. The first brace groups the first three items of the list (AFP, hCG, and unconjugated estriol) and is labeled 'тройной тест'. The second brace groups all four items (including PAPP-A) and is labeled 'четверной тест'.

Кровь для исследования берется дважды:

- на сроке 15 недель
- и через 1-3 недели с таким расчётом, чтобы второй забор крови был не позже 20 недели беременности.

Альфа-фетопротейна (АФП) – гликопротеин

(одна белковая молекула и углевод)

- Белок, изменение концентрации которого при пороках впервые было обнаружено в 1972г.
- Не является 100%, т.к. изменение концентрации может быть при близнецах, после абортов и др.

Хорионический гонадотропин (ХГ, ХГЧ) – гормон продуцируемый плацентой

- **Начинает продуцироваться с первых часов беременности**
- **и возрастает в несколько тысяч раз к 7 — 11 неделе,**
- **затем постепенно снижается.**

На качественном анализе наличия β -субъединицы хорионического гонадотропина в моче основан **тест на беременность.**

Снижение уровня ХГ в крови во время беременности или **замедление** его роста может говорить о **спонтанном выкидыше** или **внематочной беременности.**

Неконъюгированный эстриол – синтезируется в плаценте

из дегидроэпиандростерона – сульфата, который, в свою очередь, образуется в надпочечниках плода. Поэтому является показателем состояния фетоплацентарной системы и состояния плода.

Ассоциированный с беременностью протеин-А (РАРР-А), синтезируемый плацентой

с увеличением срока беременности его секреция растет. Является маркером угрозы преждевременного прекращения беременности, эктопической беременности. Является наиболее специфичным из самых ранних биохимических маркеров синдрома Дауна.

Biochemical marker profile in second trimester:

<i>Marker</i>	<i>Aneuploidies</i>			
	<i>T21</i>	<i>T18</i>	<i>T13</i>	<i>Turner</i>
AFP	Low	Unchanged	Increase	Decrease
hCG	High	Very low	Normal	Very high
uE3	Low	Low	Normal	Decrease
Inhibin-A	High	Unchanged	Normal	Very high

Инвазивные методы

- **хориоцентез** – забор клеток ворсинок хориона на 10-11 неделе беременности. Хорион закладывается из клеток зиготы и имеет тот же хромосомный состав, что и плод.
- **амниоцентез** – забор околоплодной жидкости на 15- 16 неделе беременности. В лаборатории можно исследовать как саму жидкость (ее химический состав), так и клетки плода, которые обычно в ней плавают. В околоплодных водах находятся слущенные клетки кожи плода, эпителиоциты из мочевыводящих путей и т.д. Поэтому возможности амниоцентеза несколько больше, чем биопсии хориона.
- **кордоцентез** – забор крови из пуповины после 20 недели беременности.

Материал, взятый при этих исследованиях, направляют в лаборатория для проведения цитогенетического, молекулярно-генетического или биохимического методов.

Показания к применению инвазивных методов пренатальной диагностики:

- Возраст матери: абсолютное показание - более 40 лет, относительное - более 35 лет;
- Наличие в семье больных с хромосомной патологией;
- Носительство сбалансированной хромосомной транслокации у родителей;
- Определение пола плода при X - сцепленных моногенных заболеваниях;
- При риске моногенных заболеваний, если пренатально можно определить биохимические или молекулярно-генетические маркеры данного заболевания;
- Если установлен повышенный или пониженный уровень альфа-фетопротеина в сыворотке беременной женщины.



Амниоцентез





III. Третичная профилактика

Это устранение осложнений болезни через адекватную реабилитацию и коррекцию в постнатальном периоде.

Диагностика наследственных болезней и ВПР

1. Антропологический:
 - **фенотипический анализ**
 - и дерматоглифика
2. Цитогенетические методы:
 - кариотипирование,
 - картирования,
 - экспресс-методы определения X и Y хромосом
3. Биохимический анализ: **неонатальный скрининг**
4. Методы ДНК диагностики



Неонатальный скрининг

Заболевания, на которые выполняется неонатальный скрининг в рамках Национального проекта "Здоровье"

- **Фенилкетонурия**
- **Галактоземия**
- **Муковисцидоз**
- **Врожденный гипотиреоз**
- **Адреногенитальный синдром**



Критерии неонатального скрининга

W.H.O Wilson J.M.G, Jungner G.,,1968.

- Заболевание должно иметь **четкие клинические и биохимические критерии**
- Частота заболевания в данной популяции должна быть известна
- Без адекватного лечения или с лечением, начатым поздно, заболевание приводит к **значительной потере здоровья, инвалидности или смерти**
- **Эффективное лечение разработано и доступно**
- **Лечение, начатое в доклинический период, значительно улучшает прогноз**
- Есть этический, безопасный и **доступный скринирующий тест**

Неонатальный скрининг

Показатели	2010г	2011 г	2012 г	2013 г	2014 г
Родилось детей	28 417	28 157	29 769	29 797	29 350
Прислано бланков	28 303	27 578	29 204	29 175	29 101
% охвата	99,6%	98%	98%	98%	99,7
Обследовано					
На ФКУ		66%	100%	100%	100%
На ВГ		72%	100%	100%	100%
На АГС	100%	42%	100%	100%	100%
На Гал		58%	100%	100%	100%
На МВ		50%	87,4%	81,4%	89%

Выявлено заболеваний в ходе неонатального скрининга

Выявлено заболеваний	2010 г	2011 г	2012 г	2013 г	2014 г
Фенилкетонурия	3	4	4	6	6
Врожденный гипотиреоз	10	7	10	8	5
АГС	3	4	2	0	2
Галактоземия	1	1	2	2	0
Муковисцидоз	1	3	3	1	6

Фенотипический анализ

БАР

(врожденный порок, порок развития) - обозначает стойкое морфофункциональное нарушение.

МАР

(дизэмбриогенетический признак, **стигма**, дисгенезия, дисморфологическая черта, диспластическая стигма, микродегенеративный признак, микропризнак и др.), относятся к стойким морфологическим изменениям, но *не выходят за пределы границ нормы и не сопровождаются функциональными нарушениями.*

Малые аномалии развития. Примерно 14% новорожденных имеют микропризнаки, при наличии **3-5 и более микропризнаков** часто выявляются большие аномалии развития или нарушения интеллекта.

Микропризнаки рассматриваются как маркеры наследственных и тератогенных синдромов.

Для диагностики наследственных синдромов имеет значение **качественный и количественный состав МАР, а также их сочетанность**

Микропризнаки обладают неравноценной диагностической значимостью

Наибольшей значимостью обладают такие микропризнаки, которые встречаются редко и среди больных с наследственной и врожденной патологией, и в популяции здоровых людей.

Например,

- диастема (частота в популяции 15%)
- гиподонтия (очень редко встречающийся признак) - уменьшенное по сравнению с нормой количество зубов

несут разную диагностическую нагрузку.



Синдром Крузона

Для регистрации и учета МАР еще в XX в. была предложена стандартизованная методика, согласно которой **МАР можно разделить на три группы:**

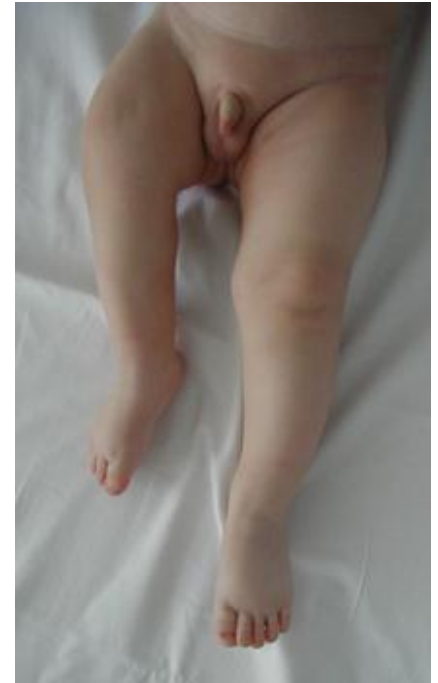
- альтернативные,
- измерительные
- и описательные.

1. Альтернативная группа - это МАР, которые (как и грубые пороки) или есть, или их нет (папилломы, насечки, алопеция, дефекты скальпа и др.).



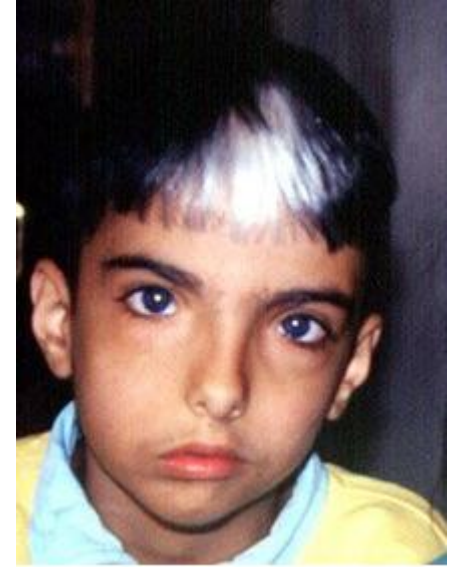
2. Измерительная группа - это МАР, определяемые абсолютным или относительным количественным значением

- удлинение,
- укорочение,
- уменьшение,
- увеличение,
- смещение части тела или органа,
- изменение кривизны поверхности и др.



3. **Описательная группа** - это МАР, в отношении которых трудно применить количественные методы изучения.

- изменения формы мягких тканей,
- цвета волос,
- цвета кожи и т.п.

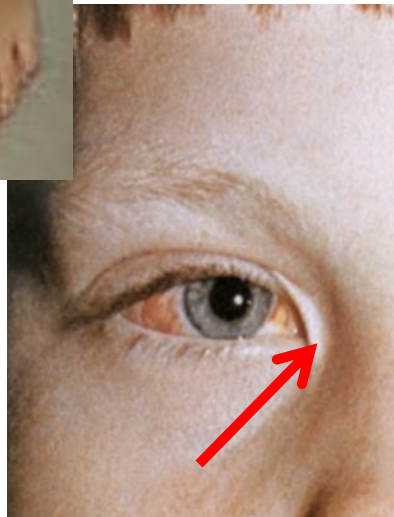


В этом случае
допустима их оценка в баллах:
I балл - слабовыраженная МАР,
II балла - четко определяемая
МАР,
III балла - резко выраженная МАР
(с крайними значениями).



стойкие

отмечаемая уже в периоде новорожденности и не исчезающая с возрастом ребенка.



МАР

динамичные

характерно их изменение (вплоть до исчезновения) по мере роста и развития организма ребенка, т.е. возрастная динамика.

- капиллярные гемангиомы шеи и поясничной области,
- высокое нёбо,
- седловидная форма носа,
- гипоплазия большого пальца на стопах,
- умеренные кожные синдактилии II и III пальцев ног.
- эпикант,
- расщелина язычка,
- сандалевидная щель,
- низко расположенных ушных раковинах,
- пигментации кожи.

4. Сочетание МАР.

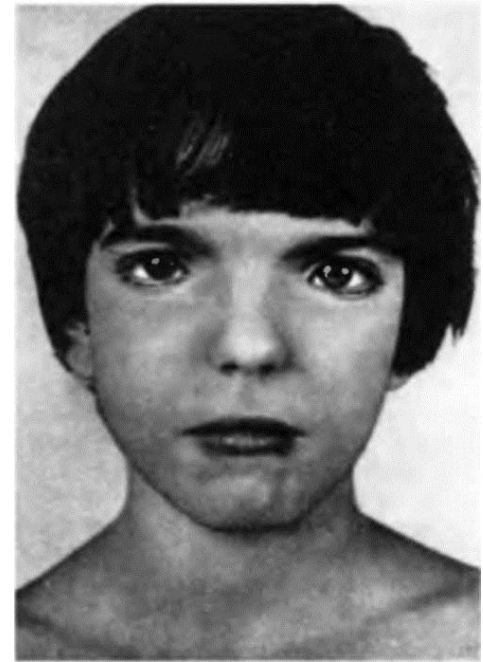
Диагностическая значимость микропризнаков увеличивается, если они выявляются в сочетании друг с другом

Устойчивое сочетание симптомов, включая микропризнаки, является критерием выделения **синдромов.**

Они обнаруживаются в различных органах, формирующихся из разных зародышевых листков, и выявляются уже в периоде новорожденности. **Любой микропризнак может варьировать по степени выраженности** даже в рамках одной семьи.

При синдроме Ваарденбурга сочетаются:

- Телекант (латеральное смещение внутреннего угла глаза),
- широкая переносица
- гетерохромия радужки (различный цвет радужной оболочки правого и левого глаза или неодинаковая окраска различных участков радужной оболочки одного глаза),
- белая прядь волос надо лбом;



При синдроме Дауна –

- монголоидный разрез глаз,
- эпикант,
- поперечная ладонная складка,
- брахидактилия,
- Клинодактилия (искривлении или искажении их положения относительно оси конечности (пальцы скошены медиально или латерально; чаще 4,5 пальцы),
- сандалевидная щель.



Синдром Аарскога

Минимальные диагностические признаки:

- гипертелоризм,
- брахидактилия
- шалевидная мошонка
- низкий рост

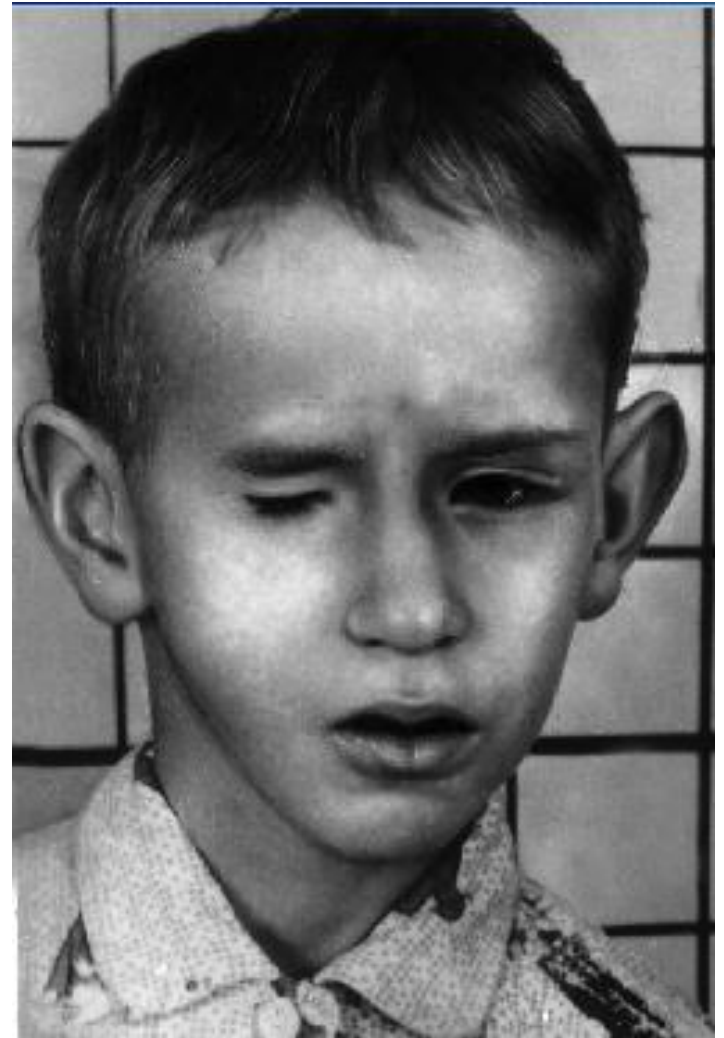


Синдром Ленца

Минимальные диагностические признаки:

- односторонняя микрофтальмия
- аномалии пальцев
- микроцефалия
- деформации ушных раковин
- астеническое телосложение

Микроцефалия
Оттопыренные уши
Узкое лицо



Заключение

Генетическая служба заключается

- в помощи людям с генетическими нарушениями и их семьям жить и иметь детей;**
- сделать осознанный выбор относительно своего здоровья и репродукции;**
- получить доступ к соответствующим медицинским или социальным системам помощи;**
- создать условия для адаптации семей с наследственной патологией к их уникальной ситуации**
- и информировать общество о новых возможностях и достижениях медицинской генетики.**
- ВОЗ считает недопустимым оценивать эффективность медико-генетической службы в терминах снижения числа больных.**