

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)



## Кафедра биологии с курсом медицинской генетики



### ЛЕКЦИЯ 3 по учебному модулю «**Медицинская генетика**»



Кафедра биологии с курсом медицинской генетики

## Лекция 3

# **ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ И ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ:** *медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика*

**Лазарев Константин Юрьевич**  
кандидат медицинских наук доцент

**ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ:** формирование знаний профилактики наследственных болезней и врожденных пороков развития и роль врача-лечебника в системе профилактических мероприятий.

***Задачи:***

- Сформировать представления об уровнях профилактики наследственной и врожденной патологии.
- Изучить цель и задачи медико-генетического консультирования.
- Изучить этапы медико-генетической помощи населению в системе здравоохранения страны.
- Сформировать компетенции об алгоритмах проведения периконцепционной профилактики и пренатальной диагностики.

## План лекции:

- Пути, виды и уровни профилактики наследственной и врожденной патологии.
- Медико-генетическое консультирование: понятие, цели и задачи, подходы и принципы.
- Периконцепционная профилактика наследственной и врожденной патологии.
- Показания и требования к пренатальной диагностике.
- Методы пренеатальной диагностики.

## Каждый девятый-десятый новорожденный имеет наследственную или врожденную патологию:

- 4,2 - 6,5% детей рождается с генными болезнями,
- 2,5 - 3,5% детей с врожденными пороками развития,
- 1% с хромосомными синдромами,
- 1% с мультифакториальными заболеваниями.

**В структуре общей смертности детей до 5-ти лет от генетического заболевания или болезни с наследственной предрасположенностью умирает каждый второй ребенок**

На долю детей с наследственной и врожденной патологией приходится **более 40% коек** в педиатрических клиниках

## Частота гетерозиготных носителей патологического гена:

- *3% людей - гетерозиготы по генам болезней хромосомной нестабильности*
- *каждый пятидесятый - по гену фенилкетонурии, врожденной гипоплазии коры надпочечников*
- *5% людей являются гетерозиготными носителями генов гемоглобинопатий, примерно столько же носителей гена муковисцидоза*

# Мероприятия в системе профилактики ВПР

- **Общегосударственные мероприятия**  
(целевые программы, нормативные акты)
- **Профилактика, осуществляемая учреждениями здравоохранения**
- **Индивидуальная профилактика**

## **Пути профилактики наследственной и врожденной патологии состоят в:**

- *охране окружающей среды,*
- *планировании семьи,*
- *элиминации дефектных эмбрионов и плодов,*
- *управлении пенетрантностью и экспрессивностью.*

## **Виды профилактики наследственной и врожденной патологии :**

- *медико-генетическое консультирование,*
- *пренатальная диагностика,*
- *диагностика гетерозиготных состояний,*
- *преклиническая диагностика,*
- *диспансеризация,*
- *проверка на мутагенность, тератогенность и гигиеническую регламентацию продуктов питания, воды, воздуха, лекарственных соединений;*
- *искусственное осеменение спермой донора;*
- *пропаганда медико-генетических знаний.*



# Уровни профилактики врожденной и наследственной патологии

## Первичная профилактика

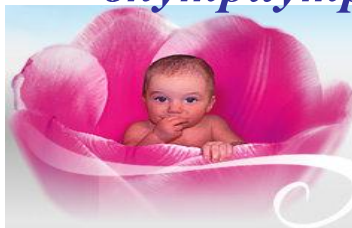
*включает в себя мероприятия, направленные на здоровых людей, по предупреждению возникновения врожденных дефектов путем уменьшения восприимчивости или устранения факторов риска в периконцепционном периоде, так называемая периконцепционная профилактика.*

## Вторичная профилактика

*проводится по отношению к больным и направлена на устранение развертывания и затягивания болезни через раннюю диагностику и немедленное лечение в пренатальном периоде. Пренатальный диагноз позволяет либо прервать беременность (чаще), либо осуществить внутриутробное лечение.*

## Третичная профилактика

*направлена на больных людей и заключается в устранении осложнений болезни через адекватную реабилитацию и коррекцию в постнатальном периоде.*



## Медико-генетическое консультирование

*– это вид специализированной медицинской помощи, в результате которой больные и/или их родственники с риском наследственного или предположительно наследственного заболевания получают сведения о последствиях данного заболевания, вероятности его развития и наследования, а также о способах его профилактики и лечения.*

### Что такое медико-генетическое консультирование?

*«... 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 ряде вопросов...»*

... процесс помощи людям в понимании и адаптации к медицинским, психологическим и семейным особенностям генетического вклада в болезнь.

*Этот процесс включает следующие элементы:*

- интерпретацию семейной и медицинской истории для оценки шансов появления или повторения заболевания;
- обучение относительно принципов наследования, помощи, профилактики, возможностях исследования, помощь в информационном выборе и адаптации к риску и состоянию болезни.

## Основные цели и задачи МГК

- УТОЧНЕНИЕ ДИАГНОЗА БОЛЕЗНИ;
- СООБЩИТЬ ЛЮДЯМ, ЖЕЛАЮЩИМ (и СПОСОБНЫМ) КОНТРОЛИРОВАТЬ свою РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ, ПРОГНОЗ ПОЯВЛЕНИЯ или ПОВТОРЕНИЯ в семье детей с НАСЛЕДСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ;
- ПОМОЧЬ СФОРМИРОВАТЬ ОТНОШЕНИЕ к СООБЩЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ, дать ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ и ИСХОДА НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ;
- в случае применения ГЕНОМНЫХ и ПОСТГЕНОМНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОМОЧЬ ЛЮДЯМ в ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНОМНОГО ПОРТРЕТИРОВАНИЯ и/или ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА и ПРИНЯТИИ ими РЕШЕНИЯ;
- ПРОПАГАНДА МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ.

# Основные задачи медико-генетического консультирования (по ВОЗ, 1997)

- Установление точного диагноза наследственного заболевания;
- Определение типа наследования заболевания в данной семье;
- Расчет риска повторения болезни в семье;
- Определение наиболее эффективного способа профилактики;
- Объяснение обратившимся семьям смысла собранной и проанализированной информации, прогноза и возможных методов профилактики.
- Профилактика врожденных пороков развития и наследственных заболеваний в семье;
- Достижение психологического благополучия в адаптации к риску и появлению наследственной болезни в семье.

# Дифференциальная диагностика и уточнённый диагноз определяют:

- Правильность лечения и клинического прогноза.
- Правильный прогноз жизни.
- Прогноз профессиональной пригодности.
- Генетический прогноз для больного, его семьи и родственников.
- Показания и тактику проведения пренатальной диагностики при наступлении следующей желанной беременности.

## ОСНОВНЫЕ ВИДЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ:

- **РЕТРОСПЕКТИВНОЕ** – определение прогноза для потомства или оценки величины риска рождения больных детей в перспективе *при наличии больного с наследственным заболеванием в семье;*
- **ПРОСПЕКТИВНОЕ** - консультирование здоровых людей для предупреждения рождения больного ребенка *при наличии риска (возраст будущей матери старше 35 лет, кровнородственный брак и др.)* в семьях, где ранее не было больных родственников.

## Показания медико-генетического консультирования

- наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи (в родословной);
- отставание ребенка в физическом и умственном развитии;
- наличие ВПР и микропризнаков дизэмбриогенеза в сочетании с другими симптомами (низкий рост, судороги и др.);
- первичное бесплодие у супругов и первичная аменорея (особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков);
- привычное невынашивание;
- непереносимость пищевых продуктов и лекарственных препаратов;
- неблагоприятное течение данной беременности (угроза выкидыша, многоводие, гипотофия плода).

# Группы населения, обращающиеся в медико-генетическую консультацию

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



# Структура обращений в медико-генетическую консультацию

<b>ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ И ГРУППЫ ПАТОЛОГИИ</b>	<b>ПРОЦЕНТ СЕМЕЙ</b>
<b>АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ</b>	<b>9</b>
<b>АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ</b>	<b>16,5</b>
<b>Х-СЦЕПЛЕННЫЙ</b>	<b>2</b>
<b>ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ</b>	<b>20</b>
<b>МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b>	<b>40</b>
<b>С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>12,5</b>

# Основные группы патологии в медико-генетической консультации

ГРУППЫ ПАТОЛОГИИ	ПРОЦЕНТ СЕМЕЙ
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ	30,6
НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМЫ	27,8
НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕСПЛОДИЕ	18,2
ПРОЧИЕ	15,4

# Категории генетического риска в медико-генетической консультации

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



**Сергей Николаевич Давиденков  
(1880-1961)**

**генетик, невропатолог**

**Основатель клинической генетики в СССР**

**Впервые поставил вопрос о создании каталога генов (1925)**

**Организовал первую в мире медико-генетическую консультацию (1929)**

**За рубежом в условиях клинических учреждений  
медико-генетические консультации стали  
проводиться с 1940 года  
(американский штат Мичиган).**

**В 1993г. в мире насчитывалось  
более 2000 медико-генетических консультаций.**

**В США более 500 консультаций,  
в Англии - более 50.**

**В 1993г. в России организовано  
85 медико-генетических консультаций и кабинетов.**

# Медико-генетическая служба России

## *1 уровень – районный (городской)*

Врач-генетик ЦРБ, районной (городской) поликлиники

### *Задачи:*

- выявление и учет семей, отягощенных наследственной патологией, их направление в региональное медико-генетическое учреждение;
- диспансерное наблюдение за лицами с выявленной патологией;
- пропаганда медико-генетических знаний.

# Медико-генетическая служба России

## 2 уровень – региональный

Медико-генетическая консультация на базе областной, краевой больницы или республиканской больницы (республики в составе РФ)

### Задачи:

- консультирование семей и больных с наследственной и врожденной патологией с использованием генеалогического анализа, синдромологического и цитогенетических методов;
- пренатальный скрининг беременных на распространенные хромосомные болезни и ВПР ЦНС на основе УЗИ и оценки материнских сывороточных маркеров (АФП, ХГЧ);
- пренатальная цитогенетическая диагностика хромосомных болезней в группах риска (женщины и их мужья старше 39-ти лет);
- селективный скрининг семей и больных на НБО;
- организационное обеспечение массового скрининга новорожденных на ФКУ и ВГ (совместно с акушерами и педиатрами);
- направление сложных случаев патологии в межрегиональную МГК или федеральный медико-генетический центр (МГЦ);
- ведение территориального регистра семей и больных с наследственной и врожденной патологией и их диспансерное наблюдение;
- пропаганда медико-генетических знаний.

# Медико-генетическая служба России

## 3 уровень – межрегиональный

Межрегиональная медико-генетическая консультация на базе НИИ или областной (краевой, республиканской) МГК, обслуживающая 3-5 соседних регионов

*Задачи (те же, что и на региональном уровне плюс дополнительно) :*

- консультирование семей и больных с наследственной и врожденной патологией с использованием генеалогического анализа, синдромологического и цитогенетических методов;
- массовый биохимический скрининг новорожденных;
- подтверждающая диагностика в предположительно выявленных случаях патологии;
- консультирование и диагностика сложных случаев по направлениям областных МГК;
- организация лечения больных с ФКУ и ВГ.



# Медико-генетическая служба России

## 4 уровень – федеральный

Федеральные медико-генетические центры (в т. ч. специализированные) на базе ведущих НИИ и клиник

### Задачи:

- консультирование сложных случаев патологии;
- подтверждающая цитогенетическая, биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика сложных и редких случаев патологии;
- разработка, апробация и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации;
- подготовка и повышение квалификации кадров специалистов медико-генетических учреждений, контроль качества их работы;
- организация лечения детей с выявленными НБО;
- ведение федерального регистра семей и больных с редкой наследственной патологией.

# Медико-генетическая служба России

*4 уровень – федеральный*

## **Федеральные медико-генетические научные центры:**

- ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»,
- НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский НИМЦ».

## **Федеральные медицинские центры:**

- ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»,
- ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта»,
- ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова»,
- ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и др.

# 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.*

# 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

- *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)

- *Квалифицированный врач с опытом синдромологического подхода к диагностике.*
- *Врач, 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





# Периконцепционная профилактика врожденных пороков развития

**Задача:** обеспечение оптимальных условий для созревания гамет, имплантации бластоцисты и раннего развития плода.

**Показания:** Всем супругам планирующим деторождение



# I ЭТАП

**Обследование супружеской пары: гинеколог, уролог, другие специалисты.**

**В семьях с повышенным риском по наследственной и врожденной патологии - консультация генетика.**

**генетик:** анамнез, родословная, осмотр, специальные методы исследования по показаниям

**гинеколог:** анамнез, вагинальное исследование, бактериальные и гормональные исследования по показаниям, лечение

**уролог:** спермограмма, лечение

**другие специалисты:** санация хронических очагов инфекции, обследование на токсоплазмоз, ЦМВ и др. показания



Обсле-дование

**Лечение всех  
очагов инфекции**

**Нормализация гемостаза**

**Нормализация гормонального статуса  
Метаболическая терапия  
Нормализация кровоснабжения эндометрия**

## II ЭТАП

### «Периконцепционное лечение»

- Фолиевая кислота (ФК);
- Комплекс витаминов с микроэлементами (ЭЛЕВИТ);
- Диета с повышенным содержанием ФК (шпинат, бобы, томаты, печен и почки)

*КУРС проводится  
за 3 месяца до предполагаемого зачатия обоими супругами и  
3 месяца после зачатия – беременной женщиной.  
Главный компонент – ФК.*

## III этап

### Наблюдение в женской консультации

- **массовый УЗ скрининг в 10-14 нед., 20-24 нед., 32-36 нед. беременности**
- **исследование крови на сывороточные маркеры (АФП, ХГЧ) в сроки 15-19 недель беременности (оптимальный срок 16-17 нед)**

*На третьем этапе снова проводится медико-генетическое консультирование, осмотр новорожденного и оценка эффективности периконцепционных мероприятий.*

# Механизм действия ФК

- ❖ **ФК, действуя как кофактор для ферментов, вовлеченных в биосинтез ДНК и РНК, вместе с витаминами группы В и витамином С участвует во многих метаболических путях, способствуя нормальному морфогенезу.**
- ❖ **ФК включается в процесс доставки метиловых групп, в т.н. цикл метилирования, который превращает гомоцистеин в метионин.**

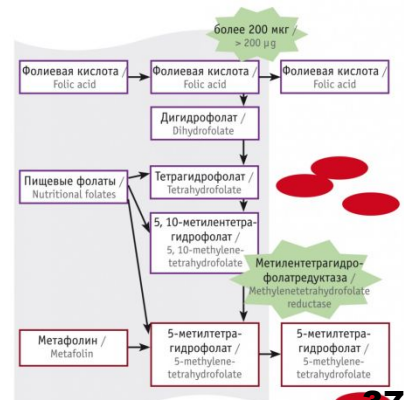


ДГРФ – дегидрофолатредуктаза; МТГФ – метилтетрагидрофолат; МТГФР – метилентетрагидрофолатредуктаза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин

Метаболизм фолатов в клетке

**Вместе с В12 и В6 ФК снижает гипергомоцистеинемию, которая является основным патогенетическим звеном расщелин позвоночника и др. пороков.**

❖ **Недостаток ФК тормозит переход мегалобластической фазы кроветворения в нормобластическую и вместе с витамином В<sub>12</sub> стимулирует эритропоэз.**



Метаболизм фолатов в кишечнике

**Между ВПР и сердечно-сосудистыми заболеваниями, неоплзиями, болезнью Альцгеймера, аффективными психозами имеются общие фолатзависимые пути. Вероятно этим объясняется наличие многих «опорных» точек периконцепционных мультивитаминных добавок.**

Около 90% женщин имеют дефицит **фолатов** вследствие:

- ✓ недостаточного поступления с пищей,
- ✓ генетического полиморфизма ферментов фолатного цикла.

Более **50% женщин не могут полноценно усваивать** фолиевую кислоту вследствие неблагоприятного варианта полиморфизмов генов фолатного цикла.

### Исследование генов фолатного цикла *MTHFR*



*Рекомендовано проведение генетического анализа обоим супругам до планируемой беременности, во время беременности только женщине*

#### ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ Невынашивание беременности в анамнезе (вне зависимости от срока прерывания)
- ✓ Привычное невынашивание беременности в анамнезе
- ✓ Наличие ВПР у плодов или\и детей в анамнезе
- ✓ Диагностированная трисомия 21 и 18 у плодов\детей
- ✓ Гипотрофия плода и новорожденного в анамнезе
- ✓ Тяжелый гестоз в анамнезе
- ✓ Внутриутробная гибель плода в анамнезе
- ✓ Антифосфолипидный синдром
- ✓ Бесплодие
- ✓ Неудачные попытки ЭКО в анамнезе
- ✓ Планирование беременности

# Нормы гомоцистеина

Степень	Гомоцистеин, ммоль\л
Умеренная ГГЦ	15-30
Средняя ГГЦ	30-100
Тяжелая ГГЦ	Более 100

Хубутия М. Ш., Шевченко О. П., 2004

Возраст	Уровень гомоцистеина в плазме, ммоль\л
до 5 лет	до 5
5-18 лет	6-7
18-30 лет	10 - 11
мужчины	10 -15
женщины	6 - 10
<b>Беременность</b>	
I триместр	5,6
II триместр	4,3
III триместр	5,5

Курцер М. А., Гродницкая Е. Э., -Москва, 2011

Уровень контроля	Уровень гомоцистеина, ммоль\л
Низкий	7,0
Средний	12,5
Высокий	25,0
<b>Беременность</b>	<b>4,3-5,6</b>

Арутюнян А.В. Санкт-Петербург  
НИИАГ им. Д.О.Отта

## Три пути профилактики невынашивания беременности и фолатзависимых ВПР у плодов



### Эффективность ПП, ‰

	Венгрия, 2002			Айова, США, 2002		
	ДНТ	другие ВПР	через год	ДНТ	другие ВПР	через год
Беременные , прошедшие ПП	0	9,0	14,7	0	10,0	14,0
Беременные – группа контроля	6	16,6	28,3	8,0	16,8	28,8



## Эффективность ПП

- ДНТ – 80-100%
- орофациальные расщелины – 40-80%
- Врожденные пороки сердца (тяжелые) – 40-60%
- Врожденные пороки конечностей – 35- 80%
- Пороки мочевыводящих путей – 40-60%
- Риск множественных ВПР снижается в 2,6 раза



# Пренатальная диагностика –

*комплекс медицинских мероприятий, направленных на своевременное выявление врожденных и наследственных заболеваний плода, задержки внутриутробного развития признаков внутриутробного старения плода, т.е. той патологии, которая в большинстве случаев приводит к неблагоприятным исходам беременности или наносит вред здоровью будущего ребенка.*

- *Пренатальная диагностика позволяет перейти от вероятностного к однозначному прогнозированию исхода беременности.*
- *Первые попытки инвазивной пренатальной диагностики сделаны в середине 50-х годов прошлого века в связи с эритробластозом у плода, обусловленным Rh-изоиммунизацией.*
- *1966г - Стил и Брег с помощью культивируемых амниоцитов определили кариотип плода.*

# **ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДОЛЖНА БЫТЬ**

- СВОЕВРЕМЕННО НАЧАТОЙ**
- ПОЭТАПНОЙ**
- КОМПЛЕКСНОЙ**
- МНОГОУРОВНЕВОЙ**

**Современная пренатальная диагностика включает в себя широкий спектр исследований:**

- 1. Ультразвуковое (скрининговое и селективное).**
- 2. Биохимические (определения уровней сывороточных маркеров).**
- 3. Инвазивные.**
- 4. Методы лабораторной генетики (цитогенетика, молекулярная генетика и т.д.).**
- 5. Функциональная оценка состояния плода (доплерография, кардиотокография и др.).**
- 6. Методы верификации диагноза (патологоанатомические и синдромологические исследования).**
- 7. Пре- и постнатальное консультирование.**
- 8. Другие лабораторные и клинические исследования.**

## Требования к методам:

- Высокая точность метода
- Небольшая опасность осложнений
- Маленький срок беременности
- Минимальный срок получения результата

*Пренатальная диагностика относится к числу высокорентабельных направлений профилактической медицины, где отдача на каждый затраченный рубль составляет не менее 9-10 рублей.*

*Содержание только одного ребенка с болезнью Дауна стоит государству не менее 150 000 рублей в год.*

# Методы пренатальной диагностики

## I. Непрямые (обследование беременной)

- клинические (акушерско-гинекологические);
- бактериологические, серологические;
- медико-генетические (генеалогический, цитогенетический, молекулярно-генетический);
- анализ эмбриоспецифических белков (скринирующие тесты беременных на АФП, ХГ, свЭ, РАРР-А и др.).

## II. Прямые (обследование зародыша)

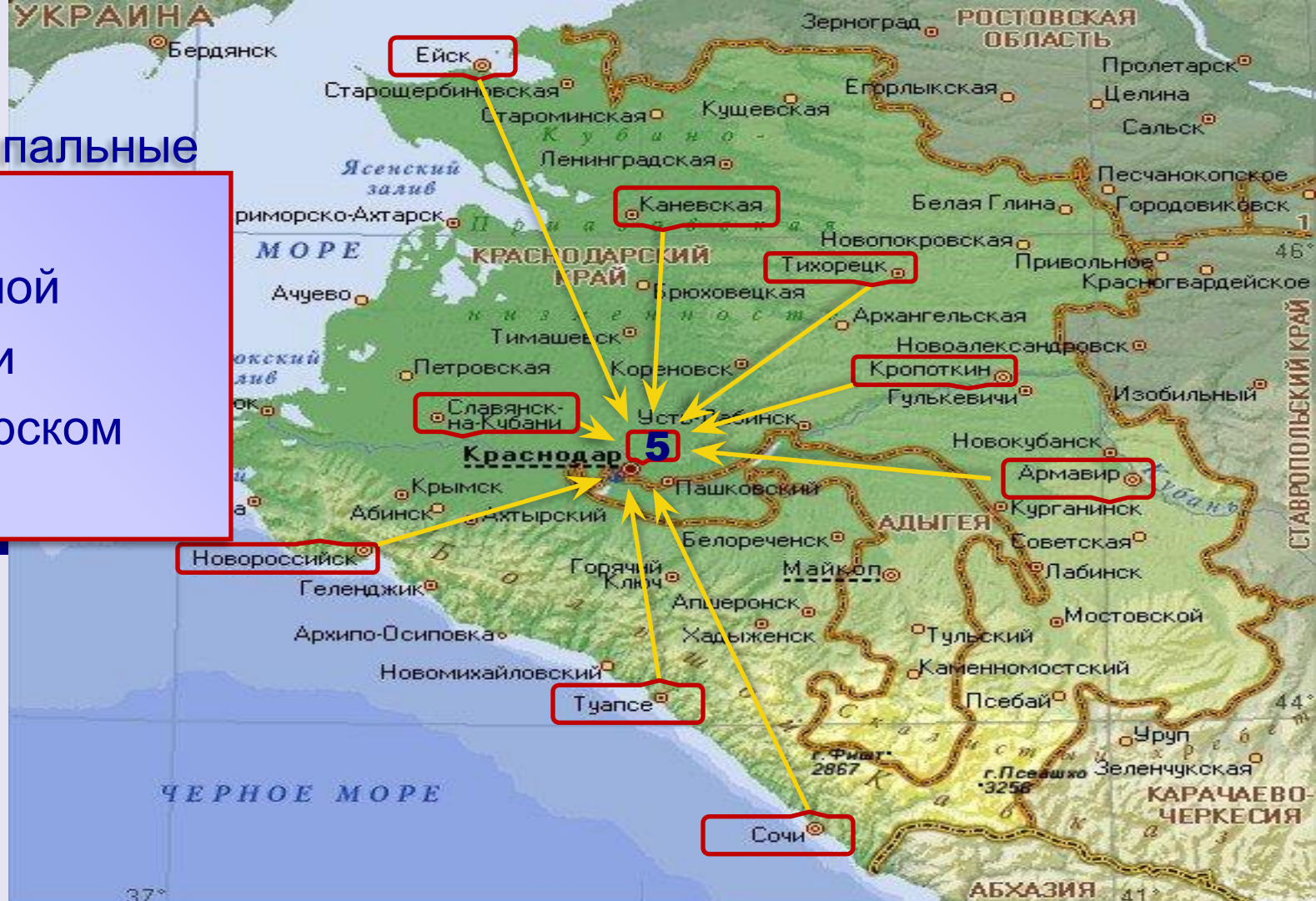
### 1. Неинвазивные

- ультразвуковое сканирование;
- кардиотокография;
- выделение и исследование внеклеточной ДНК плода из венозной крови беременной

### 2. Инвазивные (получение плодного материала)

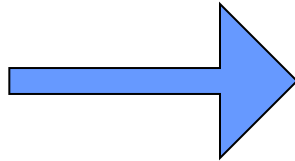
- хорионбиопсия (I триместр);
- плацентоцентез (II триместр);
- амниоцентез;
- кордоцентез (II-III триместр);
- биопсия тканей плода (кожа, мышцы, печень).

Межмуниципальные  
Кабинеты  
Пренатальной  
Диагностики  
в Краснодарском  
крае  
(МКПД)



# АЛГОРИТМ пренатального биохимического скрининга

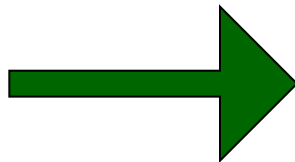
I триместр



9-13 недель беременности  
(оптимально 11-12 недель)

Определение PAPP-A +  $\beta$ XГ в сыворотке крови,  
измерение толщины воротникового пространства (ТВП)

II триместр



15-19 недель беременности  
(оптимально 16-17 недель)

Определение АФП + ХГЧ в сыворотке крови



# Пренатальный скрининг

Популяция беременных

**СКРИНИНГ**  
(оценка риска)

\* Возраст  
\* Биохим. маркеры  
\* УЗИ

**ВЫСОКИЙ РИСК**

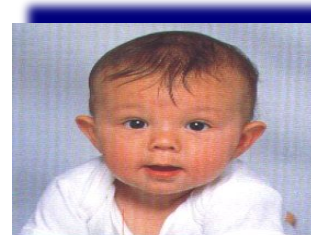
**НИЗКИЙ РИСК**

**Диагностические процедуры**

**Наблюдение**

## Инвазивные процедуры

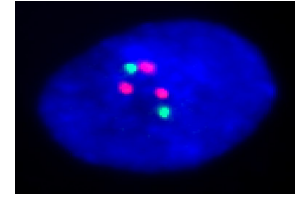
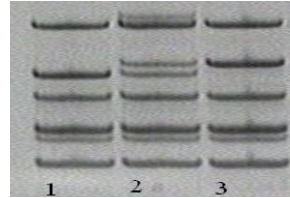
- Амниоцентез
- Биопсия ворсин хориона
- Кордоцентез



## Цель неинвазивного пренатального скрининга

- **определить группу женщин, которым будет наиболее оправдано применение диагностических процедур,**
- **уменьшить количество ненужных инвазивных процедур;**
- **уменьшить выкидыши связанные с инвазивными процедурами;**
- **уменьшить стоимость медицинского обслуживания.**

# Пренатальный скрининг



Электронная регистрация, УЗИ I уровня, забор крови

биохимические исследования, расчет риска

УЗИ первого триместра  
Сентябрь 19, 62026 номер исследования: 5274

Карточка семьи  
Семья №: 62320 дата заведения: 14.03.2013 документ: паспорт

Карточка беременной  
№ карты МТ: 48194 дата рег: 20.02.2013 кабинет №: 4004 дата эм: 18.02.2013  
Фамилия: Давыденко дата рождения: 02.02.1976  
Имя: Оксана национальность: Русская  
Отчество: Владимировна адрес: [нет] инт. телефон: (010) 412-65-65  
Город или район: Красноярск дата заезда: 18.02.2013 вес (кг): 66  
Дата заезда: 18.02.2013 дата родов: 02.09.2013  
Пренатальная диагностика: [нет]

гемоглобин	гематокрит	гематокрит индекс	гематокрит индекс
170	460	121	121
170	70	121	121
1300	130000	130000	130000
4700	130000	130000	130000

Дата УЗИ: 18.02.2013  
КТР (мм): 56 (12,2 нед., дин)  
NT (мм): 3,3  
КТР 2 (мм): [нет]

Пол: [нет]  
Пол: [нет]  
Пол: [нет]

Дата ввода: 08.04.2013  
Картировки  
FISH  
ДНК  
Утеса  
[нет]  
[нет]  
[нет]  
[нет]  
[нет]  
[нет]

Пренатальная диагностика ВПР и хромосомной патологии

Консультация генетика, УЗИ экспертного уровня, перерасчет риска

Сообщение семье





**Оптимальный срок исследования  
сывороточных маркеров: 16-17 недели  
АФП - гликопротеин плода.**

*Продуцируется вначале в синцитиотрофобласте и  
желточном мешке,  
а 11-12 нед. источник секреции - печень плода.*

*Это транспортный белок в крови плода, связывающий целый ряд  
различных факторов (билирубин, жирные кислоты, стероидные гормоны).  
АФП является регулятор роста плода.*

*6% плодного АФП проникает в материнскую кровь путём  
трансмембранного транспорта из околоплодных вод.*

*В крови матери уровень АФП постепенно повышается с увеличением  
срока беременности и достигает максимума к 30 неделям.*

**У взрослого человека никаких известных функций АФП не выполняет, хотя может повышаться в крови при заболеваниях печени (цирроз, гепатит) и при некоторых опухолях (гепатоклеточная карцинома и герминативная карцинома).**

**Содержание АФП повышается при:**

- **дефектах зарощения нервной трубки (ДЗНТ)**
- **дефектах передней брюшной стенки(ДПБС)**
- **атрезии двенадцатиперстной кишки**
- **диафрагмальной грыжи**
- **водянке почек (гидронефрозе) и обструктивных поражениях мочевыводящего тракта**
- **тератомах**
- **кистозно-аденоматозном пороке развития легких**

**Содержание АФП понижается при:**

- **Даун-синдроме (trisomy 21)**

**ХГЧ** – гликопротеин, который продуцируется синцитиотрофобластом и попадает в материнский кровоток вскоре после имплантации плодного яйца в стенку матки.

В сыворотке крови матери и плода можно обнаружить несколько фракций ХГЧ:

- биологически активную форму,
- неактивную форму,
- $\alpha$ - и  $\beta$ -фракции

В моче выявляется метаболит  $\beta$ -фракции ХГЧ.

Поскольку ХГЧ секретируется клетками трофобласта, его можно обнаружить не только у беременных, но и у пациенток с трофобластическими болезнями.

**Стимулируют выработку ХГЧ:**

- ◆ гонадотропин-релизинг-фактор
- ◆ эстрадиол;
- ◆ эпидермальный фактор роста;
- ◆ активин.

**Подавляют секрецию ХГЧ:**

- ◆  $\beta$ -фактор роста;
- ◆ прогестерон и др.

## ХГЧ - плацентарный белок

ХГЧ поступает в кровь в собранном виде (димерная молекула).  
В небольшом количестве в кровь поступает также свободная (не связанная с  $\alpha$ -субъединицей)  $\beta$ -субъединица ХГЧ.

Концентрация её в крови во много раз меньше, чем концентрация общего ХГЧ, но этот показатель гораздо надежнее может указывать на риск проблем у плода на ранних сроках беременности.

Определение свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в крови имеет значение для диагностики

- трофобластической болезни (пузырного заноса и хорионэпителиомы),
- некоторых опухолей яичка у мужчин,
- мониторинге успеха процедур экстракорпорального оплодотворения.

Уровень общего ХГЧ повышается при болезни Дауна и снижается при болезни Эдвардса

Использование определения свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ по сравнению с определением общего ХГЧ дает более точный расчет риска синдрома Дауна.

Однако в классических статистических расчетах риска синдрома Эдвардса в популяции используют определение уровня общего ХГЧ в крови матери.

## Свободный (неконъюгированный) эстриол (НЭ)

*Это стероидный гормон. Он продуцируется фетоплацентарным комплексом, печенью и надпочечниками плода.*

*Эстриол является главным эстрогенным гормоном беременности и обеспечивает рост матки и подготовку молочных желез к лактации.*

*В печени матери эстриол быстро подвергается конъюгации с кислотами, в основном с гуалуроновой кислотой, и таким образом инактивируется. Наиболее точным методом определения активности надпочечников плода является определение уровня свободного (неконъюгированного) эстриола.*



## Уровень СВОБОДНОГО ЭСТРИОЛА снижается при:

- *синдромах Дауна и Эдвардса;*
- *врожденной гиперплазии коры надпочечников;*
- *дефиците плацентарной сульфатазы;*
- *анэнцефалии;*
- *внутриутробной инфекции;*
- *угрозе прерыванию беременности.*

Для точной интерпретации данных тройного теста очень важно, чтобы пациентка указала полный список лекарств, принимавшихся или принимаемых во время беременности с дозами и сроками приема.

*Прием дексаметазона, преднизолона или метипреда при беременности подавляет функцию надпочечников плода, поэтому уровень свободного эстриола **снижается** (снижение поступления эстриола со стороны плода).*

*При приеме антибиотиков усиливается скорость конъюгации эстриола в печени матери и снижается обратное всасывание конъюгатов из кишечника, поэтому уровень эстриола тоже **снижается**, но уже за счет ускорения его инактивации в организме матери.*

## **РАРР-А**

*- ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (pregnancy-associated plasma protein-A, РАРР-А) впервые был описан в 1974 г. в виде высокомолекулярной белковой фракции в сыворотке крови женщин.*

**РАРР-А связывает гепарин и является ингибитором эластазы гранулоцитов (фермента, индуцируемого при воспалении).**

**Модулирует иммунный ответ материнского организма и является одним из факторов, который обеспечивает развитие и выживание плаценты.**

**Является протеазой, расщепляющей протеин 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста.**

**Концентрации РАРР-А в крови матери постоянно увеличиваются с увеличением срока беременности. Наибольший рост этого показателя отмечается в конце беременности.**

Уровень PAPP-A значительно **снижен** при наличии у плода:

- трисомии 21
- трисомии 18.

Уникальностью этого показателя является то, что значимость его как маркера синдрома Дауна исчезает после 14 недель беременности.

PAPP-A в качестве изолированного маркера риска синдрома Дауна в первом триместре беременности, наиболее значимо определять на **8–9 нед.**

Однако свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ является стабильным маркером риска синдрома Дауна в сроки **10–18 недель**, т. е. позже PAPP-A.

*Поэтому оптимальным сроком сдачи крови для двойного теста первого триместра беременности – **10–12 нед.***

**Двойной тест: PAPP-A и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ**

**+**

**определением ТВП (NT) с помощью УЗИ  
в конце первого триместра беременности  
позволяет выявить до 90% женщин  
с риском развития синдрома Дауна  
в старшей возрастной группе (после 35 лет).**

*Определение PAPP-A используется также при следующих видах патологии:*

- угроза выкидыша,*
- остановки развития беременности на малых сроках.*

## **Факторы вызывающие отклонение средних значений сывороточных маркёров от средних в популяции:**

- ❑ Материнский возраст - риск по возрасту при синдроме Дауна**
- ❑ Гестационный возраст - концентрация маркера изменяется по срокам гестации**
- ❑ Вес - увеличение массы тела матери уменьшает концентрацию маркеров**
- ❑ Этнические группы - различие между этническими группами**
- ❑ Инсулин-зависимый диабет - низкая концентрация маркеров**
- ❑ Аномальные кровотоечения - высокая концентрация маркеров**
- ❑ Курение**
- ❑ Наступление беременности в результате ЭКО и др.**

## Изменения сывороточных маркеров для скрининга в I и II триместрах беременности (цит. по R.Nussbaum, R.McInnes, H.Willard, 2007)

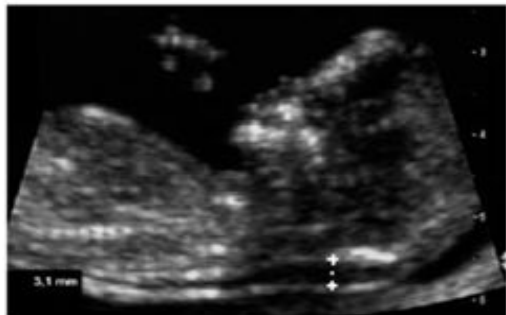
Синдром	I триместр			II триместр			
	Воротниковая зона	PAPP-A	Своб. $\beta$ -ХГЧ	АФП	Об. ХГЧ	Своб. эстриол	Ингиб. А
Трисомия 21	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Трисомия 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	-
Трисомия 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	-

# Пренатальный скрининг - диапазон чувствительности (Даун синдром)

Метод	Срок беременности (нед.)	ДЧ
Материнский возраст	14-22	30%
Возраст матери, AFP	14-22	37%
Возраст матери, AFP, hCG	14-22	59%
Возраст матери, AFP, hCG, uE3	14-22	69%
Возраст матери, AFP, hCG, uE3, Inhibin A	14-22	76%
Возраст матери, NT, своб. hCGb, PAPP-A	11-13	80-90%

*( J of Med 1997; 4:181-246 Wald, Kennard, Hackshaw, McGuire)  
(CUBS study, Aitken, Cameron, Connor, 2000)*

## Пренатальный УЗИ-скрининг I триместра (10-14 нед)



Измерение шейного пространства

### **NT-тест - увеличение степени отека шеи при УЗИ.**

У всех плодов в 11-13 недель имеется незначительное количество жидкости под кожей задней поверхности шеи, обычно исчезающая к 15 недели.

При хромосомной патологии и некоторых ВПР имеется повышенное содержание жидкости в области затылка.

### **Срок NT-теста: 11-13 недели беременности.**

**Целью теста - определение высокого риска рождения ребенка с хромосомными нарушениями.**

***Тест не диагностирует пороки, он определяет группу беременных с высоким риском ВПР для дальнейшей инвазивной диагностики!!!***

**Измерение толщины шейной складки (NT) от основания шеи плода, часто увеличивается при DS**

***Норма около 1 мм***





# *Инвазивная диагностика*

*Инвазивные методы позволяют получать клетки и ткани плода и провизорных органов (хориона, плаценты).*

*Забор материала производится трансабдоминально под контролем ультразвука.*

# Особенность

**Показания для инвазивного  
вмешательства определяет**

**врач-генетик**

**Выбор метода инвазивной диагностики зависит от:**

- **срока беременности**
- **клинического состояния беременной**
- **акушерской ситуации**
- **показаний к проведению ИМПД**

## *Амниоцентез*

– прокол плодного пузыря для получения амниоцитов и околоплодной жидкости (3-30 мл).

**Сроки проведения: ранний амниоцентез -13-14 нед.  
амниоцентез - 15-18 нед.**

**Акушерские подходы:** трансабдоминальное извлечение амниотической жидкости под контролем УЗИ (локализация плаценты).

**Анализируются:** амниотическая жидкость (биохимический анализ, исследование АФП, 17-оксипрогестерона), культура клеток плода (кариотип плода, биохимическая диагностика, ДНК-диагностика).

# *Амниоцентез*

## **Противопоказания:**

**Ранний амниоцентез – маловодие;**

**Амниоцентез – абсолютных нет.**

## **Возможные осложнения (1%-1,5%):**

- **маловодие;**
- **инфицирование полости матки;**
- **кровотечение;**
- **гибель плода.**

## ***Биопсия хориона***

**Оптимальные сроки:** I триместр беременности (7-12 недель), т.к. в это время хорион ворсинчатый.

**Противопоказания:**

- ✓ обширная миома матки;
- ✓ переднебрюшинное расположение петель кишечника.

**Акушерские подходы:** пунктирование брюшной стенки иглой с мандреном и аспирация ворсин хориона (2-50мг) шприцом.

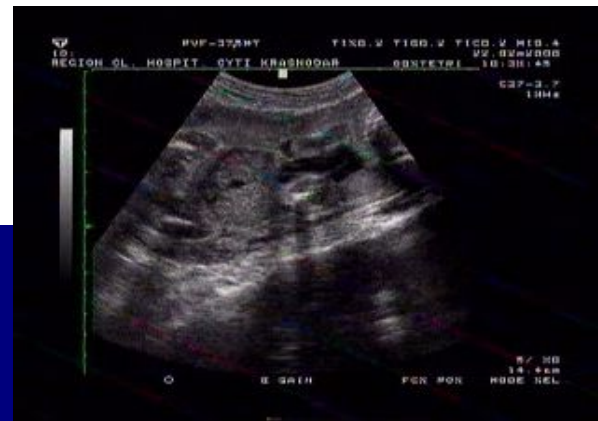
**Анализируются** нативные клетки, культура клеток ткани хориона. Исследуется все то же, что и при амниоцентезе, кроме АФП.

**Осложнения - 1-2% преждевременное прерывание беременности.**



## *Плацентобиопсия*

Сроки проведения: **11-16 нед** беременности



***Кордоцентез*** - взятие крови из пуповины

**Способ выполнения:** пунктирование свободной петли пуповины и аспирация 1-2 мл крови

**Срок проведения :** с 20 нед.

**Анализ:** цитогенетический, молекулярно-генетический, биохимический.

**Диагностика:**

- хромосомных болезней;
- гематологических наследственных болезней (гемоглобинопатии, тромбоцитопении);
- иммунодефицитов;
- гематологического статуса при резус-сенсibilизации;
- внутриутробной инфекции.

## ***Кардиоцентез***

*- пункция полостей сердца плода, осуществляемый по принципу кордоцентеза.*

*Срок проведения : с 20 нед.*

*Проводится пункция правого желудочка сердца через грудную клетку вблизи от грудины.*



# *Биопсия тканей плода*

**Срок – II триместр**

**Биопсия кожи (14-16 нед.)** при диагностике итиоза, эпидермолиза.

**Биопсия мышц (18-22 нед.)** – миопатий.



## *Фетоскопия*

**Срок – 18-23 нед.**

**Первоначально метод разработан для визуализации врожденной патологии у плода.**

**Осложнения до 20%.**

## Характеристика основных типов популяционно-генетических профилактических программ

Тип профилактической программы	Первичная цель	Вторичная цель
Преконцепционная	Снижение риска зачатия и развития больного ребенка	Информированное решение о деторождении
Пренатальная	Выявление беременных с высоким риском рождения больного ребенка в период возможного прерывания беременности	Диагностика не совместимой с жизнью, некурабельной или инвалидизирующей патологии плода; прерывание беременности; пренатальное или неонатальное лечение,
Неонатальная	Выявление больных на доклинической стадии и раннее лечение	Лечение больных
Общая популяционная	Выявление факторов высокого риска	Ранняя диагностика и лечение МФЗ, «оздоровление» среды обитания

# Адреса в интернете

- [Http://www.ncbi.nih.gov/omim/](http://www.ncbi.nih.gov/omim/) (omim)
- [Http://www.bmn.com.](http://www.bmn.com) (biomednet)
- [Http://www.genetialliance.org/](http://www.genetialliance.org/) (rare diseases)
- [Http://www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)
- [Http://rarediseases.info.nih.gov/](http://rarediseases.info.nih.gov/)



***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!***

