

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

| 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 |

Структура обращений в медико-генетическую консультацию

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

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

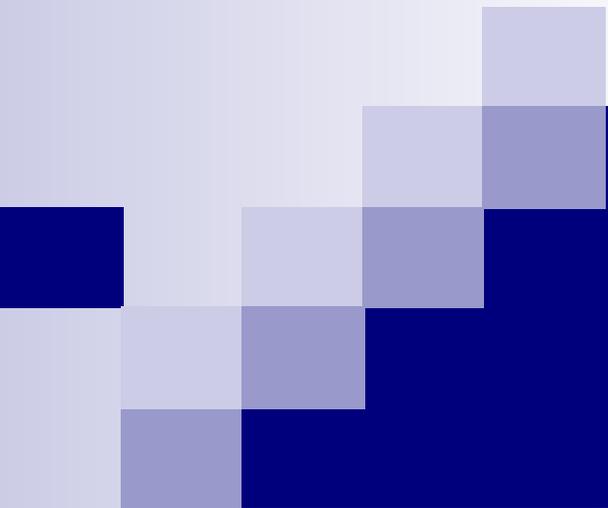
- *Помочь консультирующимся понять медицинские факты, тип наследования заболевания, генетический риск его повторения в семье, лучше адаптироваться к несчастью и принять правильное решение относительно дальнейшего деторождения.*
- *Эффективность МГК напрямую зависит от грамотного выполнения этой коммуникативной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

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

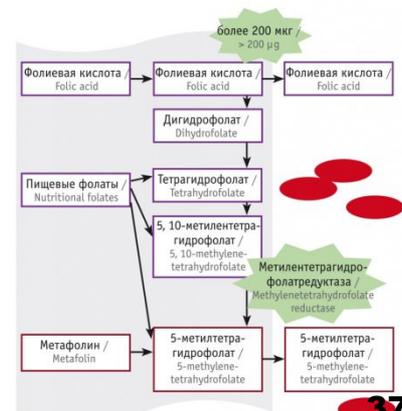
❖ **Недостаток ФК тормозит переход мегалобластической фазы кроветворения в нормобластическую и вместе с витамином В₁₂ стимулирует эритропоэз.**

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.



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

Метаболизм фолатов в клетке



Метаболизм фолатов в кишечнике

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 |
| Беременность | |
| 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 |
| Беременность | 4,3-5,6 |

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)

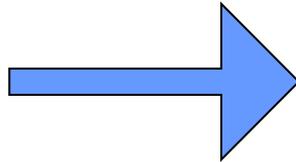
- хорионбиопсия (I триместр);
- плацентоцентез (II триместр);
- амниоцентез;
- кордоцентез (II-III триместр);
- биопсия тканей плода (кожа, мышцы, печень).

Межмуниципальные
Кабинеты
Пренатальной
Диагностики
в Краснодарском
крае
(МКПД)



АЛГОРИТМ пренатального биохимического скрининга

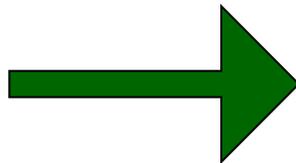
I триместр



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

Определение PAPP-A + β 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

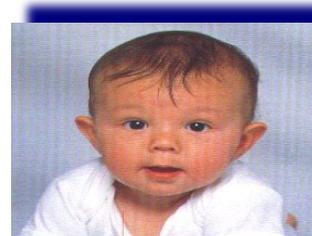
НИЗКИЙ РИСК

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.**



**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,
- α - и β -фракции

В моче выявляется метаболит β -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:

- ◆ β -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 α -субъединицей) β -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 β -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 β -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 β -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 β -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)

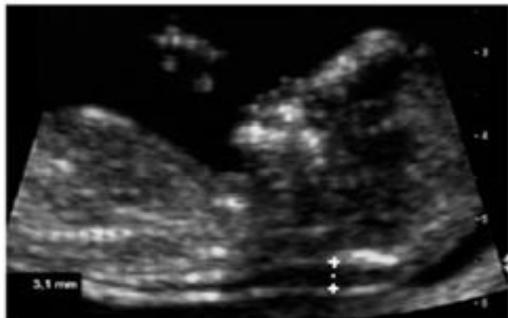
| Синдром | I триместр | | | II триместр | | | |
|-------------|-------------------|--------|--------------------|-------------|---------|---------------|----------|
| | Воротниковая зона | PAPP-A | Своб. β -ХГЧ | АФП | Об. ХГЧ | Своб. эстриол | Ингиб. А |
| Трисомия 21 | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| 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.

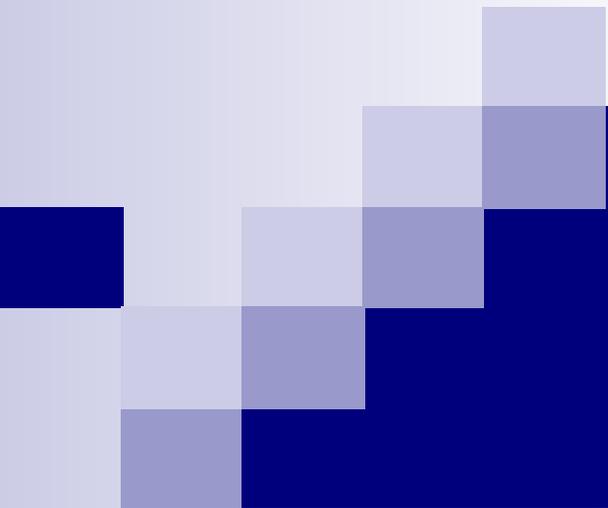
Срок NT-теста: 11-13 недели беременности.

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.

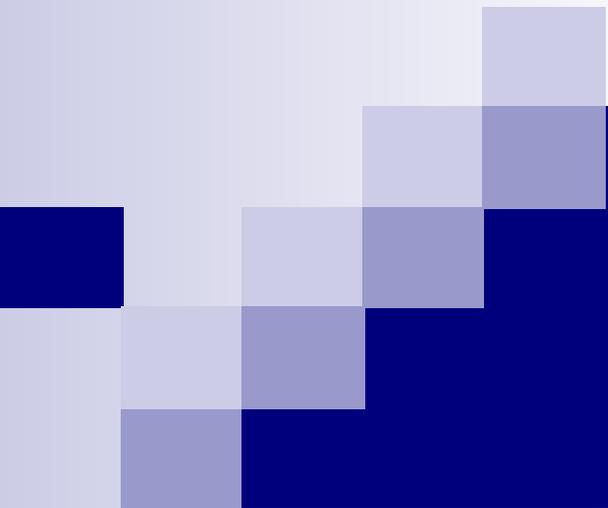
Проводится пункция правого желудочка сердца через грудную клетку вблизи от грудины.

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!

