

Профилактика наследственных болезней

Кафедра неврологии БГМУ

Профессор Магжанов Р.В.

Мурзабаева С.Ш.



Виды профилактики Н.Б.

- **Первичная** – предотвращение зачатия больного ребенка
- **Вторичная** – предотвращение рождения больного ребенка
- **Третичная** – коррекция проявления патологических генотипов

Основу профилактики Н.Б. составляет
медико-генетическое консультирование



Медико-генетическое консультирование

- это процесс, в результате которого больные или их родственники с риском наследственного или предположительно наследственного заболевания получают сведения о вероятности его развития и наследования, последствиях, а также о способах предупреждения и лечения.

(Р.Нарпер, 1984)



Виды МГК-ния

- **Проспективное**
(до планирования деторождения)
- **Ретроспективное**
(после рождения больного ребенка)



Этапы МГК-ния

1. Уточнение диагноза.
2. Определение генетического прогноза.
3. Сообщение информации обратившимся.
Помощь семье в принятии решения.
4. Катамнез исходов МГК-ния.



Генетический риск

- Низкий - до 5%
- Средний - 5 – 20%
- Высокий - выше 20%



Генетический риск

- Теоретический (менделевский) – основан на законах Менделя.
- Эмпирический - основан на фактических статистических данных.



Теоретический (менделевский) риск

зависит от :

- *типа наследования;*
- *генотипа родителей;*
- *типа брака.*



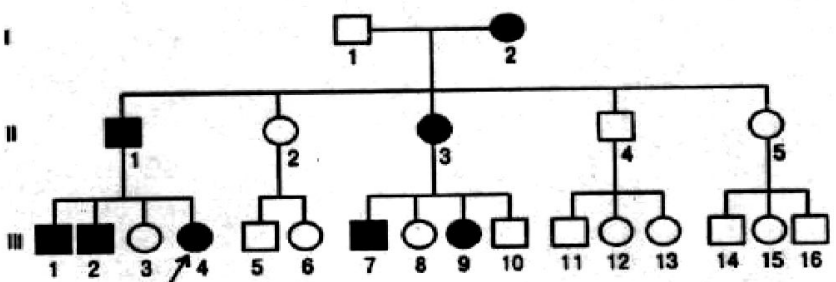


Рис. 3.5. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования болезни (синдром Марфана).

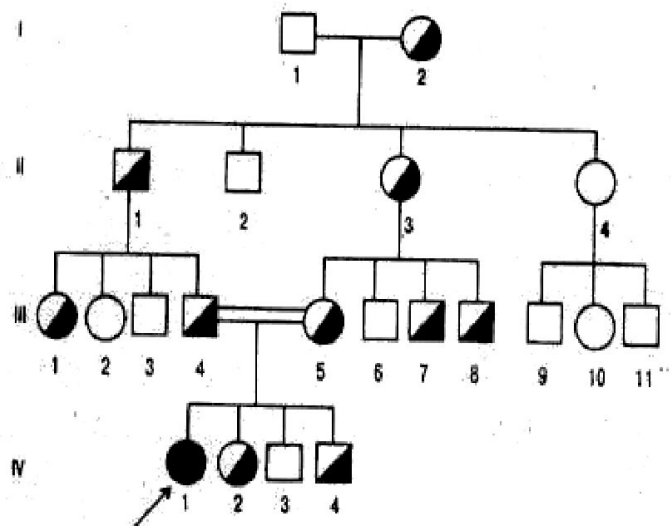


Рис. 3.6. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (синдром Тей-Сакса—GM₁-ганглиозидоз).

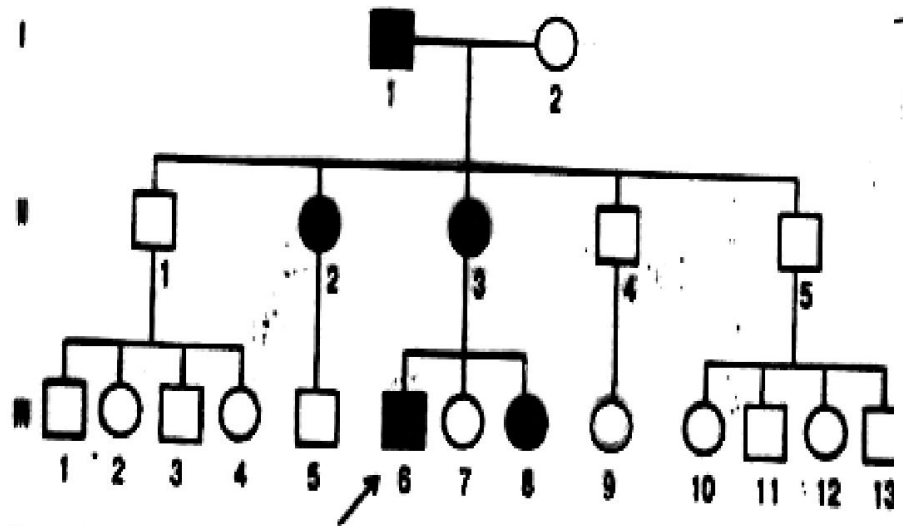


Рис. 3.7. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования (витамина D резистентный рахит).

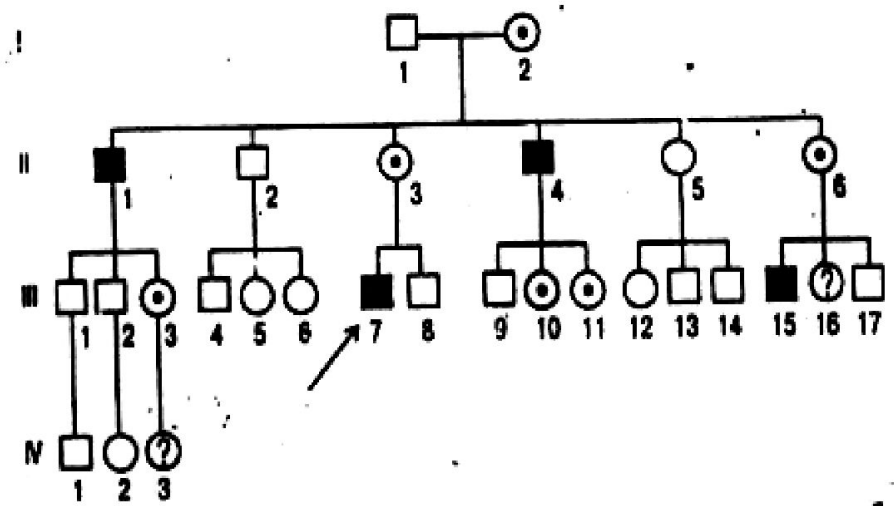


Рис. 3.9. Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования болезни (репродукция не нарушена — гемофилия).

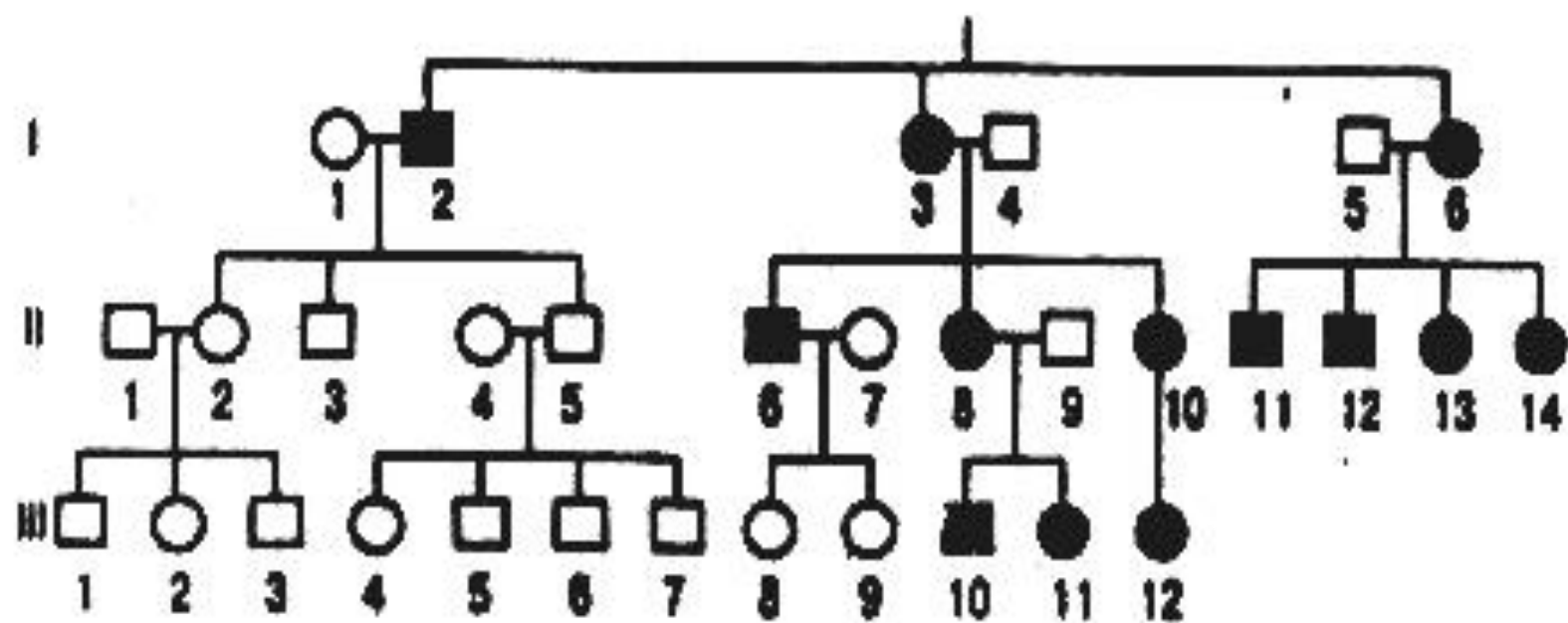


Рис. 3.11. Родословная, иллюстрирующая передачу нейтрального признака через митохондрии (фрагмент ДНК).



Генетический прогноз

- Вероятностный
- Однозначный



Форма сообщения информации

- **Директивная:**

(«Вы должны воздержаться от дальнейшего деторождения ввиду высокого генетического риска»).

- **Недирективная (автономия пациентов в принятии решения):**

(«Большинство семей в этой ситуации воздерживаются от дальнейшего деторождения ввиду высокого генетического риска»)



Республиканский медико-генетический центр

- Является головным учреждением медико-генетической службы МЗ РБ, где в полном объёме оказывается специализированная помощь 4-х миллионному населению Башкортостана.
- Ежегодно специалистами выявляется около **300** больных с НБ, в структуре которых преобладает моногенная патология.



Структура медико-генетической консультации

- **Консультативно-поликлиническое подразделение:**

- Врачи-генетики

- **Отделение пренатальной диагностики**

- Врачи акушер-гинекологи ПД

- Врачи УЗ - ПД

- **Лабораторно-диагностическое подразделение:**

- Цитогенетическая лаборатория

- Лаборатория неонатального скрининга

- Лаборатория селективного биохимического скрининга

- Лаборатория молекулярной генетики





Генетические регистры

способствуют:

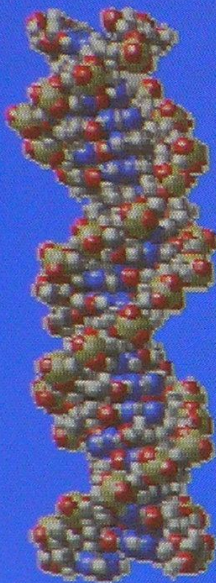
- улучшению клинической диагностики и наблюдения за больными с НЗ;
- повышению эффективности консультирования;
- улучшению качества ведения документации;
- снижению заболеваемости НЗ в регионе и «контролю» над эпидемиологией НЗ в целом.





Пациенты

Генетические
регистры
Республики
Башкортостан



Хорея Ген

- Просмотр данных всех пациентов
- Ввод нового пациента
- Поиск пациента в базе (по фамилии)
- Просмотр семей
- << назад

О программе...

Выход

Чтобы задать поведение при открытии, воспользуйтесь командой "Параметры" в меню "Сервис".

Генетические регистры

позволяют:

- эффективно формировать группу риска путем «сканирования» семей;
- определять вероятных носителей гена, подлежащих медико-генетическому консультированию и ДНК-диагностике;
- оценивать генетический риск для каждого из наблюдаемых лиц, на основе которого вырабатывается индивидуальная тактика ведения семей с определением прогноза для потомства.



Генетические регистры

- по миотонической дистрофии - сведения о 174 больных и их родственниках;
- по болезни Гентингтона – о 202 больных, 146 вероятных и 28 облигатных носителях мутантного аллеля;
- по болезни Вильсона-Коновалова – о 90 больных из 67 семей;
- по болезни Шарко-Мари-Тута – о 245 больных;



Виды профилактики Н.Б.

- **Первичная** – предотвращение зачатия больного ребенка
- **Вторичная** – предотвращение рождения больного ребенка
- **Третичная** – коррекция проявления патологических генотипов



Первичная профилактика Н.Б.- *предотвращение зачатия больного ребенка*

Преконцепционная профилактика :

- *Прегаметическая*
 - Улучшение среды обитания,
контроль за мутагенными факторами
- *Презиготическая*
 - Планирование деторождения
(*искусственное оплодотворение, прием фолатов
для предупреждения ПР*)







БОЛЕЗНЬ ДАУНА

- ПРОСТАЯ ТРИСОМИЯ (94-95%)
(материнский вклад - 80%, отцовский –20%)
- ТРАНСЛОКАЦИОННАЯ ФОРМА - 3-4%
(по типу робертсоновских - D/21 и G /21)
- МОЗАИЧНЫЕ ФОРМЫ - 2%.



Вторичная профилактика НБ - *предотвращение рождения больного ребенка*

- *Преимплантационная диагностика*
(при ЭКО позволяет избежать подсадку пораженного эмбриона)
- *Пренатальная диагностика*



ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КАК ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПЛОДА

Проводится в порядке пренатального скрининга в регламентируемые сроки беременности в целях диагностики признаков возможных нарушений внутриутробного развития у будущего ребенка.



ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В РФ

ДО 2010 - 2011 гг.

- проводилась в женских консультациях в основном врачами УЗД общей практики, была ориентирована на сроки 2 триместра, имела недостаточную эффективность, в том числе БХС 2 триместра.

СЕГОДНЯ:

- основана на принципах доказательной медицины
- соответствует международным критериям и условиям
- унифицирована для всех субъектов РФ
- контролируется МЗ РФ ежегодно (Аудит)



НОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

1. Акцент на 1 триместр беременности (11-14 недель) с переносом его на экспертный уровень.
2. Использование биохимического метода исследования материнских сывороточных маркеров 1 триместра по критерию доказанной эффективности.
3. Подготовка специалистов-экспертов УЗД по единой программе к проведению скрининга в 1 триместре, допуск к выполнению УЗИ лишь врачей, имеющих действующий сертификат ФМФ.
4. Регулярный независимый контроль качества работы каждого врача и аудит биохимических показателей.
5. Комплексный программный расчет риска при регулярном контроле над всеми пренатальными измерениями для оценки общей эффективности ПД (Аудит) с использованием единой компьютерной программы, являющейся базой данных РПС.

Поэтапное продвижение проекта:

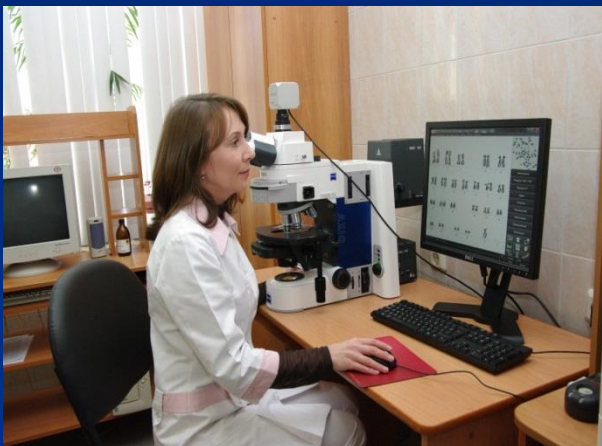
2010 год – 3 региона

2012 год – 56 регионов

2014 год – 77 регионов



Финансирование пренатального скрининга в Республике Башкортостан 2013-2016 гг.



| Год | Бюджет РФ млн. руб. | Бюджет РБ млн. руб. | Всего |
|------|------------------------|------------------------|-------|
| 2013 | 19,97 | 1,05 | 21,02 |
| 2014 | 22,28 | 1,2 | 23,48 |
| 2015 | ОМС + бюджет РБ * | | 24,1 |
| 2016 | ОМС + бюджет РБ * | | 28,6 |

* - с 2015 г. – средства ОМС + бюджет РБ

Пренатальная диагностика :

- *неинвазивная;*

- *инвазивная.*



Неинвазивный пренатальный скрининг беременных женщин

ЦЕЛЬ - ФОРМИРОВАНИЕ ГРУППЫ РИСКА СРЕДИ
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПО ПОРОКАМ РАЗВИТИЯ И
ХРОМОСОМНЫМ СИНДРОМАМ У ПЛОДА

- **Биохимический скрининг по тестам:**
 - ассоциированного с беременностью протеина (РАРР),
 - альфа-фетопротеина (АФП),
 - хорионического гонадотропина (бета-ХГ),
 - неконъюгированного эстриола (нЭ).
- **Ультразвуковой скрининг.**



УЗИ, выполненное в адекватные сроки и в соответствии с существующими протоколами, позволяет в 80% выявить анатомические пороки развития плода





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ПРИКАЗ

от 1 ноября 2012 г. № 572н

*ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА
ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ "АКУШЕРСТВО И
ГИНЕКОЛОГИЯ (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ)"*

**МЕРОПРИЯТИЯ И СРОКИ МАССОВОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ:**

❖ УЗИ плода

11 - 14 недель

18 - 21 недели

30 - 34 недели

❖ Биохимический скрининг беременных (материнские
сывороточные маркеры 1 триместра св.В-ед.ХГЧ, ПАПП-А)

11 - 14 недель

Врачи УЗД, сертифицированные по международным стандартам(FMF)



1. Месягутово - 2
 2. Уфа - 25
 3. ГБУЗ РПЦ - 5
 4. Белорецк - 1
 5. Бирск - 2
 6. Кумертау - 1
 7. Нефтекамск - 2
 8. Октябрьский - 1
 9. Сибай - 1
 10. Салават - 2
 11. Стерлитамак - 7
- Всего: 49**

Скрининговое
ультразвуковое
исследование плода по
алгоритму FMF

+

Биохимический Скрининг



Расчет риска ХА у плода
по модулю FMF
программе **Astraia**

Пациентки группы
высокого риска



Пренатальное кариотипирование

Стандартное
цитогенетическое
исследование (ворсины
хориона и плаценты)

ИЛИ

Молекулярно-цитогенетическое
кариотипирование (ворсины
хориона и плаценты, а также
амниотическая жидкость)

Инвазивная пренатальная диагностика в группе беременных “высокого” генетического риска (риск процедуры ниже генетического риска)

Показания:

- Сочетанные отклонения/ Комбинированный риск
- Отклонения при УЗИ плода
- Отклонения СМ при ИФА
- Носительство семейных хромосомных перестроек
- Возраст женщины ≥ 36 лет



Инвазивная пренатальная диагностика

- Аспирация ворсин хориона (10-14 нед.)
- Плацентоцентез (15-18 нед.)
- Амниоцентез (15-19 нед.)
- Кордоцентез (21-22 нед.)
- Кардиоцентез.

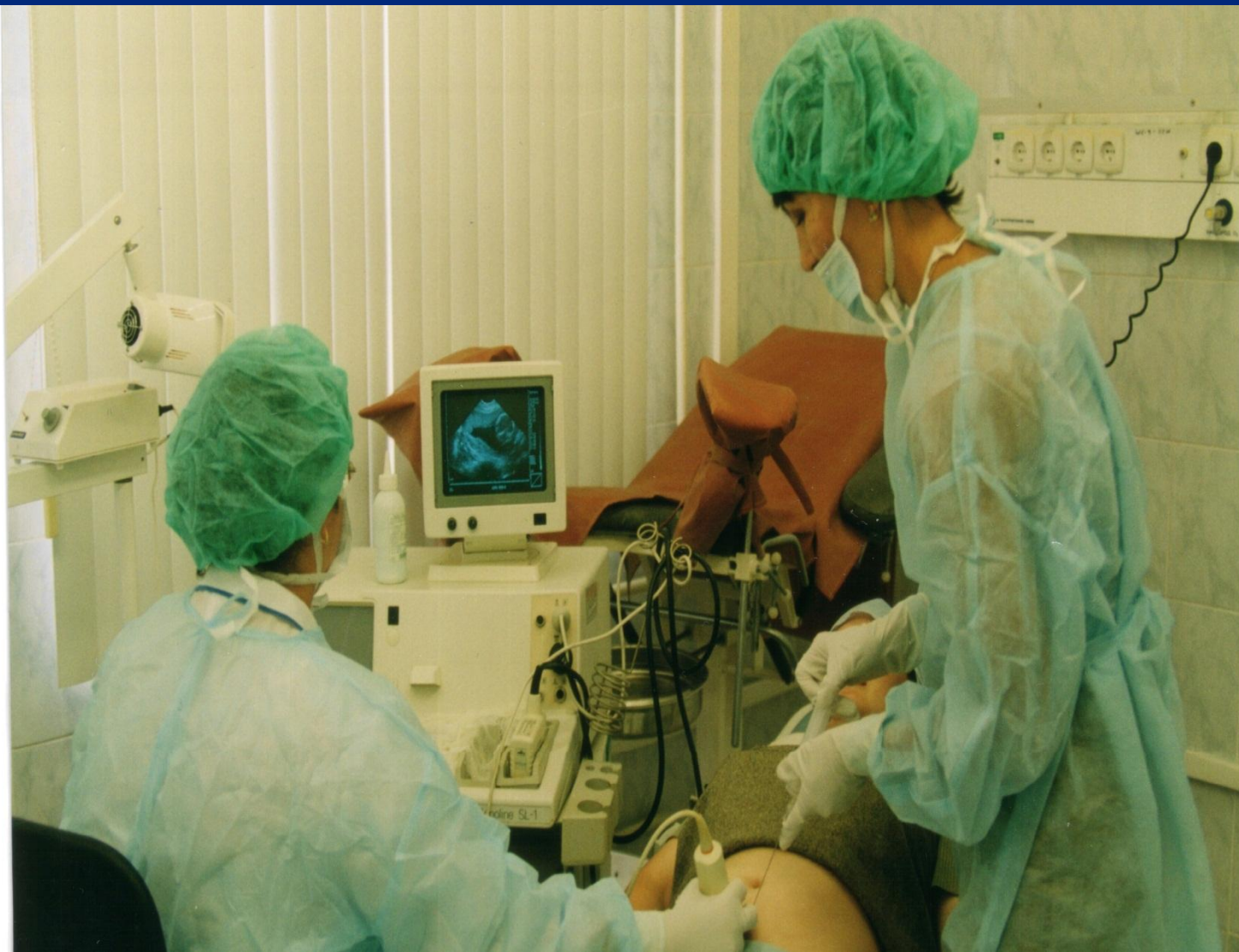


Пренатальная диагностика

- Ежегодно в РМГЦ проводится до 700 инвазивных процедур. Использование современных принципов и методов пренатальной диагностики позволяет предотвратить рождение детей с инвалидизирующими наследственными заболеваниями и характеризуется значительной **социальной и экономической эффективностью**, так как снижает затраты общества на содержание инвалидов.



Инвазивная ПД







17
0.5
Purified

more
more
more





Методы комплексной лабораторной диагностики патологии пренатального кариотипа

- ✓ Количественная флуоресцентная ПЦР (КФ-ПЦР, фрагментный анализ)
- ✓ Кариотип клеток цитотрофобласта ворсин хориона («прямой» и «полупрямой» метод)
- ✓ Кариотип мезенхимальных клеток ворсин хориона, амниотической жидкости, фибробластов плода (методы длительной культуры)
- ✓ Кариотип лимфоцитов пуповинной крови
- ✓ Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH, mFISH)

Таргентная молекулярно-цитогенетическая диагностика

Это молекулярная цитогенетическая технология, которую можно сравнить с флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) в жидкой среде.

- Критерии: быстрота и точность
- Материал для исследования: ворсины хориона, амниотическая жидкость, кровь
- Время анализа – 24 часа
- Точность – 99%
- За 1 анализ 86 образцов
- Эффективность – до 95%
- Снимает психоэмоциональную и соматическую напряженность беременной и ее семьи



Таргентная молекулярно-цитогенетическая диагностика

Наиболее распространенные по частоте анеуплоидии (хромосомы 13,18,21,X,Y)

Девять микроделеционных синдромов

- Вольфа-Хиршхорна (4p16.3),
- Кошачьего крика (5p 15.3 – p15.2),
- Вильямса-Бюрена (7q 11.2),
- Лангера-Гидиона (8q 23-q24),
- Прадера-Вилли и Ангельмана (15q 11 – q12),
- Миллера-Дикера (17p 13.3),
- Смита-Магениса (17p 11.2),
- Ди Джорджи I (22q 11.2),
- Ди Джорджи II (10p 14).

**ТАРГЕНТНАЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА В РБ: СПЕКТР ВЫЯВЛЕННОЙ
ПАТОЛОГИИ (2012- 2017)**

| Патология | Выявлено |
|------------------------------------|-------------|
| Синдром Вольфа-Хиршхорна (4p16.3) | 4 |
| Синдром Прадера-Вилли (15q11-q12) | 6 |
| Синдром Ангельмана (15q11-q12) | 2 |
| Синдром Ди Джоржи (22q11.2) | 4 |
| Синдром Патоки-Лупски(17p.11.2) | 1 |
| Синдром Эдвардса | 38 |
| Синдром Дауна | 151 |
| Синдром Тернера | 15 |
| Синдром Кляйнфельтера | 5 |
| Частичная трисомия по 18 хромосоме | 1 |
| Трисомия 22 хромосомы | 2 |
| Дисомия по Y хромосоме | 1 |
| Выявлено всего | 238 |
| Всего выполнено анализов | 2587 |

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПО РФ

Всего за 2011 – 2015 годы по новому алгоритму комплексной пренатальной диагностики обследовано – более 4,0 миллионов беременных женщин.



Выявлено с врожденными пороками развития более 50,0 тысяч плодов.

Число детей, умерших до 1 года от врожденных аномалий (пороков развития) в РФ сократилось за указанный период на 10,8%

Показатель младенческой смертности в РФ снизился с 7,5 на 1000 родившихся живыми в 2010 году до 6,0 в 2016 году.



Младенческая смертность на 10 тыс. родившихся живыми от врожденных аномалий развития снизилась с 18,5 до 13,4 (2012-2016гг.)

Результативность пренатального скрининга в Республике Башкортостан

| <i>Показатели</i> | <i>2013</i> | <i>2014</i> | <i>2015</i> | <i>2016</i> |
|---|---------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Число беременных женщин, прошедших ПД в 1 триместре | 45098 | 44991 | 45852 | 41392 |
| Охват скринингом | 82% | 82% | 84,8% | 85,6% |
| ВПР: диагностировано по УЗИ | 740 | 757 | 980 | 888 |
| ВПР: прервана беременность | 303 | 362 | 373 | 316 |
| ВПР: подтверждено по завершению беременности | 572 | 757 | 855 | 742 |
| Хромосомные аномалии: число выявленных (из числа женщин высокого индивид. риска) | 95 (16%) | 96 (17,6%) | 96 (22,6%) | 101 (17%) |
| Хромосомные аномалии: число прерванных беременностей | 76 (80%) | 91 (94,7%) | 80 (83,3%) | 96(95%) |
| Младенческая смертность | 7,7 | 7,6 | 7,3 | 6,0 |

Младенческая смертность по причинам на 10000 родившихся живыми в Республике Башкортостан (2008-2016гг.)



- Одт. состояния перин. периода
- Врожденные пороки развития
- Болезни органов дыхания
- инфекционные болезни

Младенческая смертность от ВПР на 10000 родившихся в Российской Федерации и Республике Башкортостан





КОНТРОЛЬ РЕАЛИЗАЦИИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В СУБЪЕКТАХ РФ

**Распоряжение
Правительства Российской Федерации
от 5 февраля 2015 г. N 167-р**

**В соответствии с планом мероприятий по реализации
«Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012 -
2017 годы» (утверждена Указом Президента РФ от 01.07.12 № 761)**

**Пункт 37. «Ежегодный мониторинг проведения пренатальной
(дородовой) диагностики нарушений развития ребенка –**

**государственный доклад Минздрава России палатам
Федерального Собрания РФ**

срок - до 1 июля

исп. - Минздрав России, Росздравнадзор, органы

исполнительной власти субъектов РФ



Круглый стол Комитета Государственной Думы ФС РФ
по охране здоровья на тему:

*«Пренатальная диагностика в Российской
Федерации: итоги, перспективы».*

2.

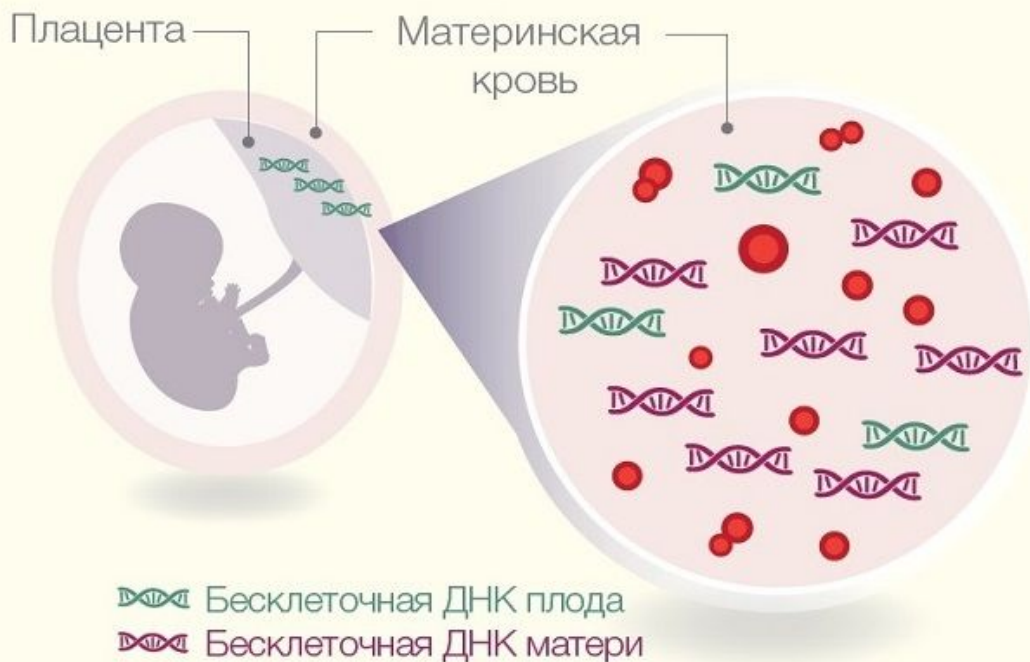
Москва, 25.02.2016

Современные методы пренатальной диагностики патологии развития плода

Неинвазивные методы

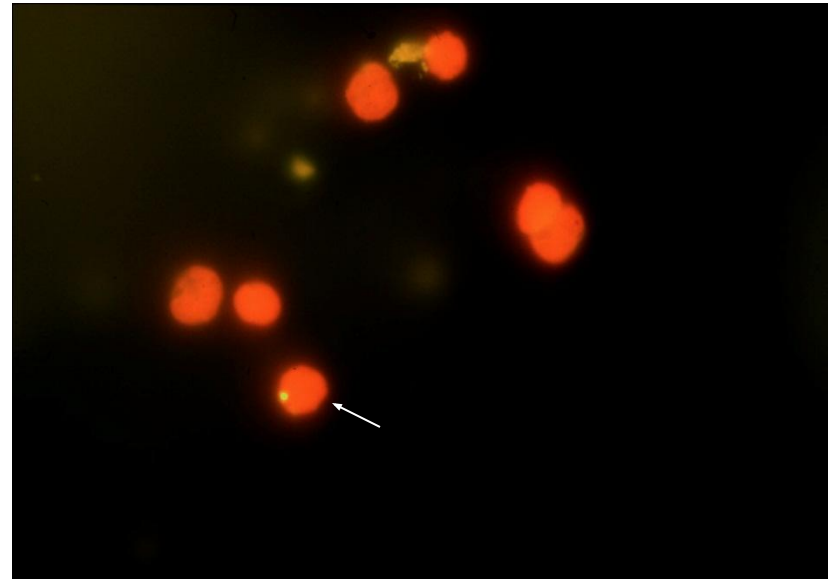
- Исследование ДНК плода по его клеткам в крови матери

ДНК ребенка в крови матери



Неинвазивный пренатальный ДНК-тест для выявления хромосомных синдромов у плода

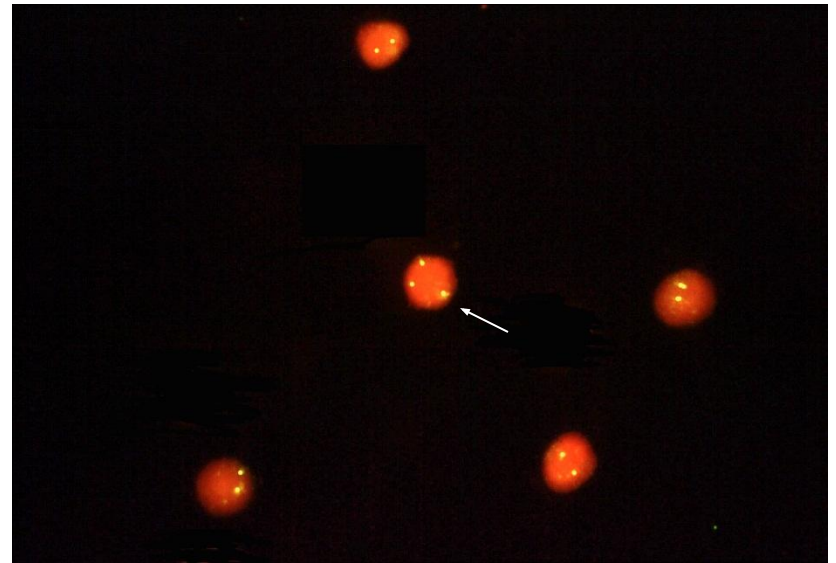
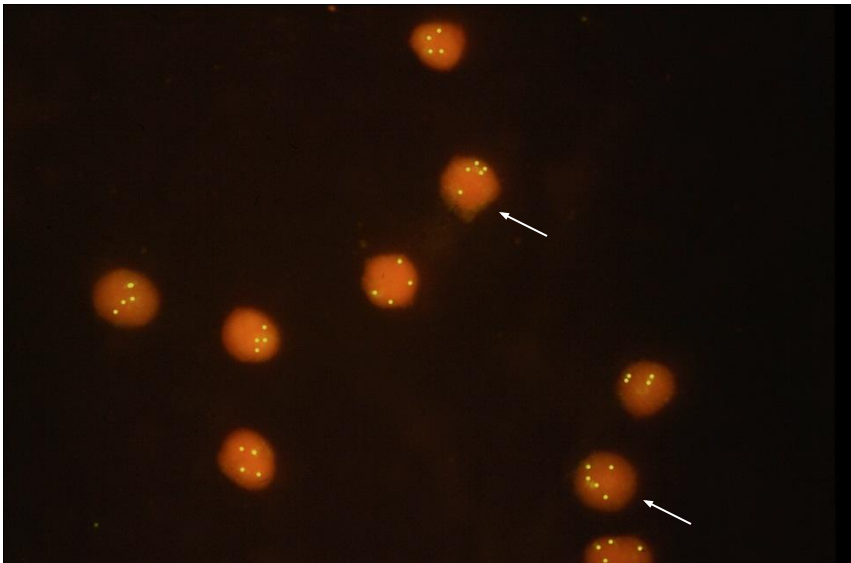




•Клетки плода мужского пола среди материнских клеток

•А

•Б



•Клетки плода с анеуплоидиями: А – трисомия 21, Б – трисомия 18

Третичная профилактика (коррекция проявления патологических генотипов)

- предупреждение манифестации заболевания через раннюю диагностику (массовый скрининг новорожденных на энзимопатии: ФКУ, ВГ, АГС, МВ, ГАЛ);
- адекватное лечение и реабилитация пациентов (диетотерапия при ФКУ, заместительная гормональная терапия при ВГ, АГС);
- хирургическая коррекция курабельных ВПР;



Массовый скрининг новорожденных



- Организован в 50 странах мира на 45 НБО, в России скрининг проводится на 5 болезней, 3 из них можно отнести к редким
- В некоторых странах скрининг проводится на десятки заболеваний

Результаты неонатального скрининга новорожденных по РБ

| Заболевание | Количество обследованных | Количество выявленных | Частота (РБ) | Частота (РФ) |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------|----------------|
| Фенилкетонурия | 1422325 | 144 | 1:9877 | 1:6300 |
| Врожденный гипотиреоз | 1152745 | 234 | 1:4926 | 1:3500 |
| Муковисцидоз | 590621 | 43 | 1:13735 | 1:7500 |
| Адрено-генитальный синдром | 536069 | 62 | 1:8646 | 1:9700 |
| Галактоземия: | 588046 | | | |
| классическая форма | | 5 | 1:117609 | 1:21500 |
| Дуарте | | 50 | 1:11761 | |

«О мониторинге ВПР»

Мониторинг ВПР в РБ ведется по 21 максимально выявляемой нозологии, в число которых включены:

- крупные внешние пороки развития, легко выявляемые при осмотре;*
- пороки внутренних органов с высоким уровнем летальности и высоким уровнем выявляемости при проведении патологоанатомического исследования.*



Источники информации для формирования базы данных :

- родильные дома,
- детские поликлиники,
- детские стационары,
- гинекологические отделения,
- прозекутуры.

Учету подлежат только дети с массой 500 г. и более, родители которых постоянно проживают в РБ.



Программа мониторинга ВПР в РБ решает следующие задачи

- *создание регистра ВПР;*
- *выяснение эпидемиологии ВПР;*
- *оценка влияния экологических факторов на частоту и структуру ВПР;*
- *генетическое консультирование семей с ВПР;*
- *снижение частоты ВПР в популяции.*



В структуре ВПР наибольший удельный вес занимают:

- Множественные пороки развития
- Расщелина губы и неба
- Синдром Дауна
- Гипоспадия
- Гидроцефалия



Генетический мониторинг ВПР в РБ

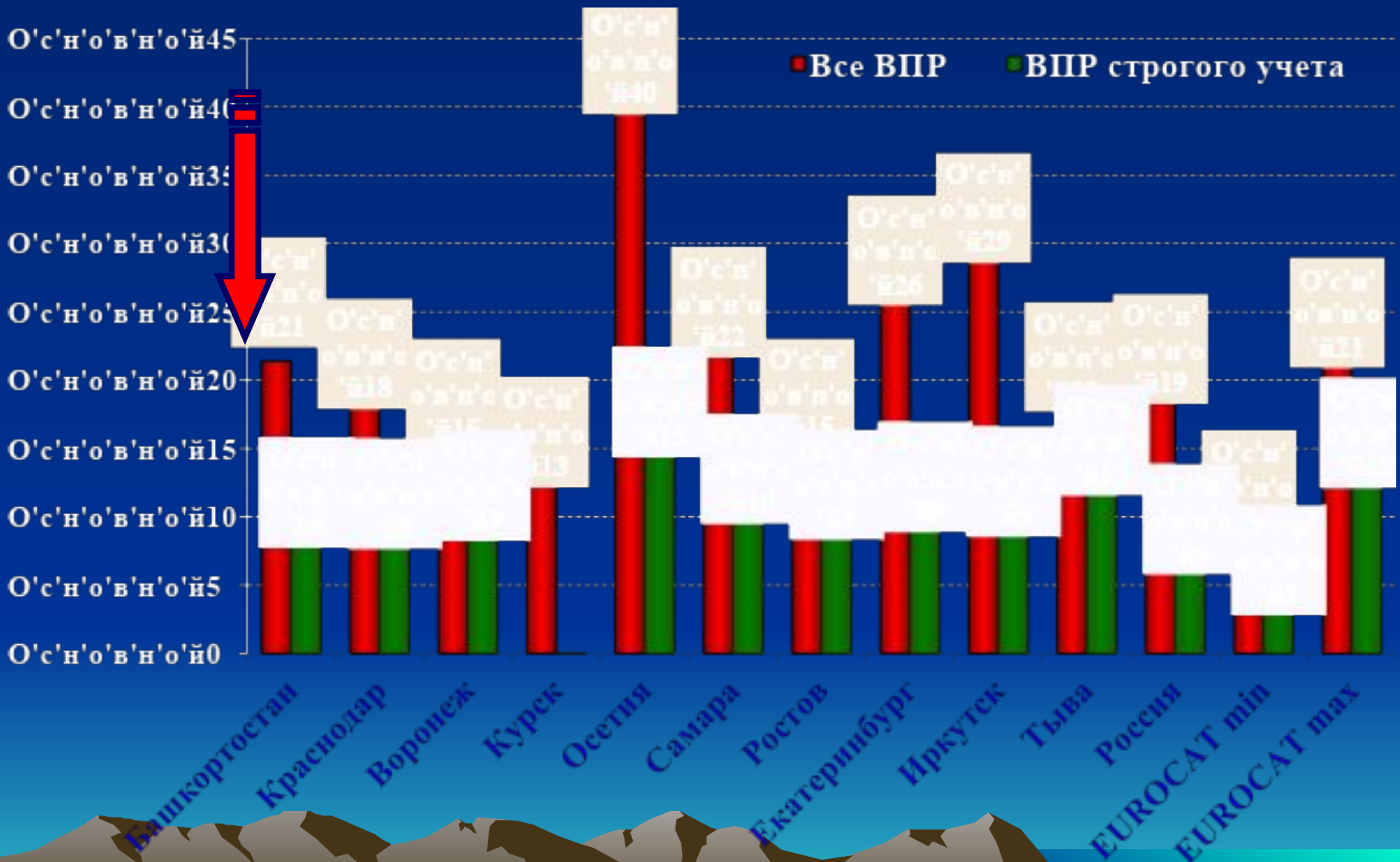
Изучены частота, структура и динамика ВПР за период 1999-2010 гг. (*Марданова А.К.*)

Установлено, что частота ВПР обязательного учета соответствует средним показателям Федерального и Международного Регистров.

Это отражает относительную стабильность мутационных процессов, постоянство показателей генетического груза и экологической ситуации в РБ.



Частота ВПР в Республике Башкортостан, в других регионах России и по данным регистра EUROCAT



ТЕРАТОМА КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ



**внутренней
и наружной локализации**



наружной локализации

Эмбриональная грыжа



В условиях современной демографической ситуации, характеризующейся отрицательным естественным приростом, проблема сохранения беременности и жизни каждого ребенка приобретает особую актуальность.

Постнатальная коррекция у больных с курабельными ВПР



до операции



после
операции



С учетом полученных результатов хирургической коррекции курабельных ВПР для дальнейшего совершенствования медицинской помощи больным с ВПР необходима разработка и внедрение новых технологий в оперативной хирургии новорожденных и плода.

Ферментозамещающая терапия при мукополисахаридозах

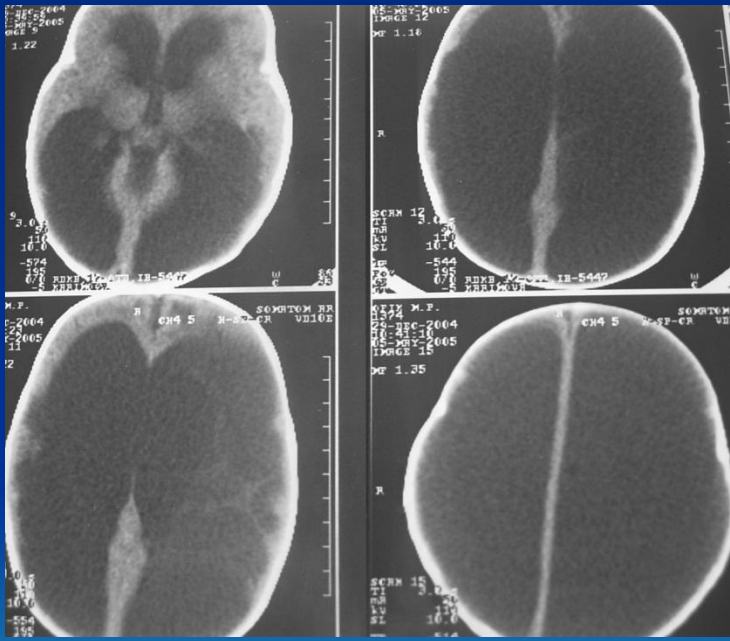
- **Альдуразим** (ларонидаза) при МПС 1 типа (болезнь Гурлера-Шейе).
- **Идурсульфаз** (элапраза) при МПС 2 типа (болезнь Хантера).
- **Галсульфаз** (наглазим) при МПС 6 типа (болезнь Марото-Лами).



Принцип проведения пренатальной диагностики и лечения дефицита 21-гидроксилазы



КТ больного до и после ВПШ



КТ до и после нейроэндоскопической кистоцистерностомии



Что такое Генная Терапия?

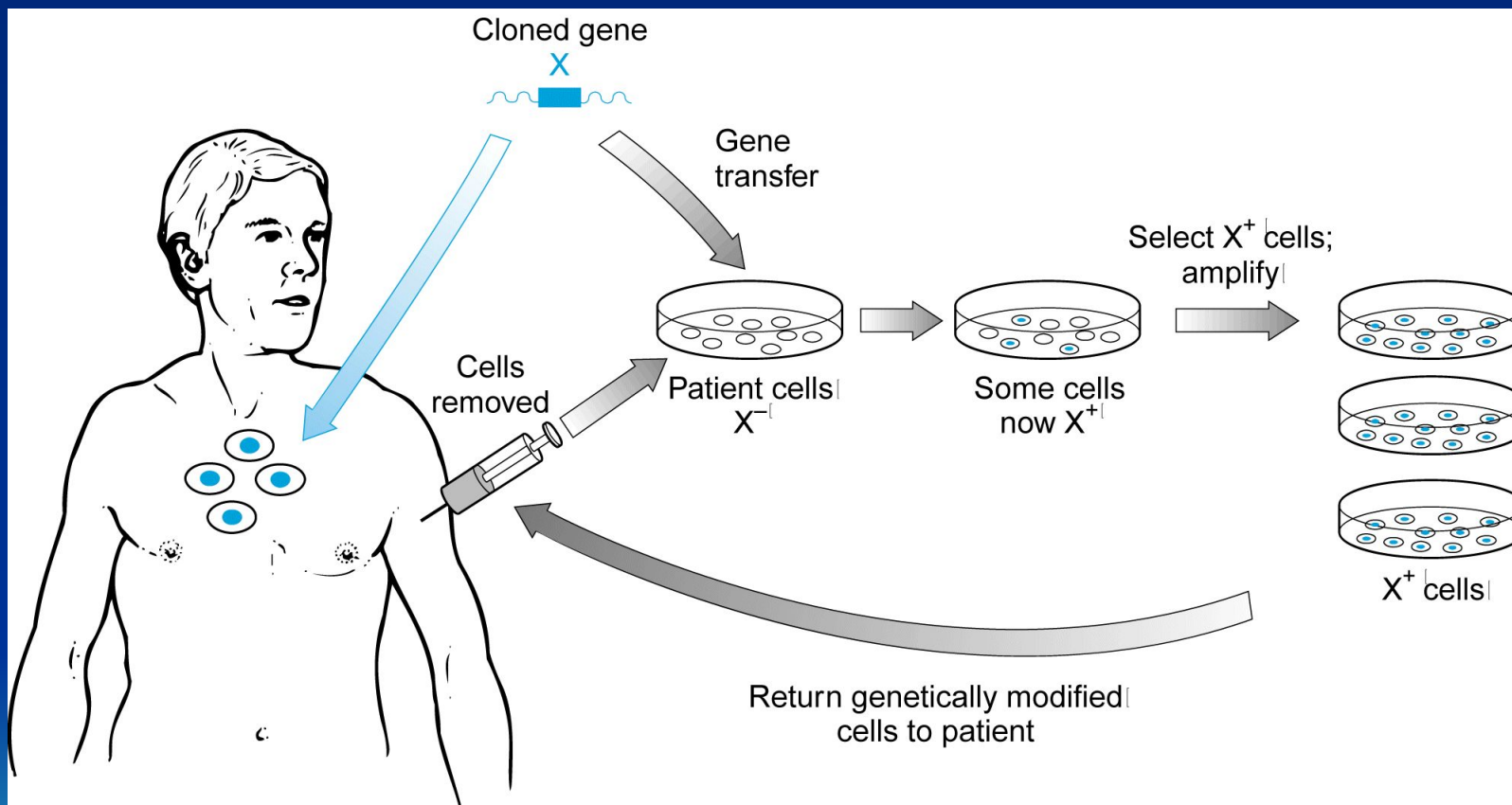
**Введение нуклеиновых кислот
с целью воздействия на медицинский
статус организма
и/или лечение болезни.**



Проблемы современной генной терапии

- Безопасность
- Эффективность доставки
- Попадание в клетки – мишени
- Регулируемые место, уровень и время экспрессии.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ (EX VIVO)



- ретровирусы
- аденовирусы
- аденоассоциированные вирусы
- вирус ветряной оспы
- лентивирусы

вирусные

Способы доставки генетических конструкций

невирусные

- поликатионы
- липосомы
- дендримеры
- микросферы

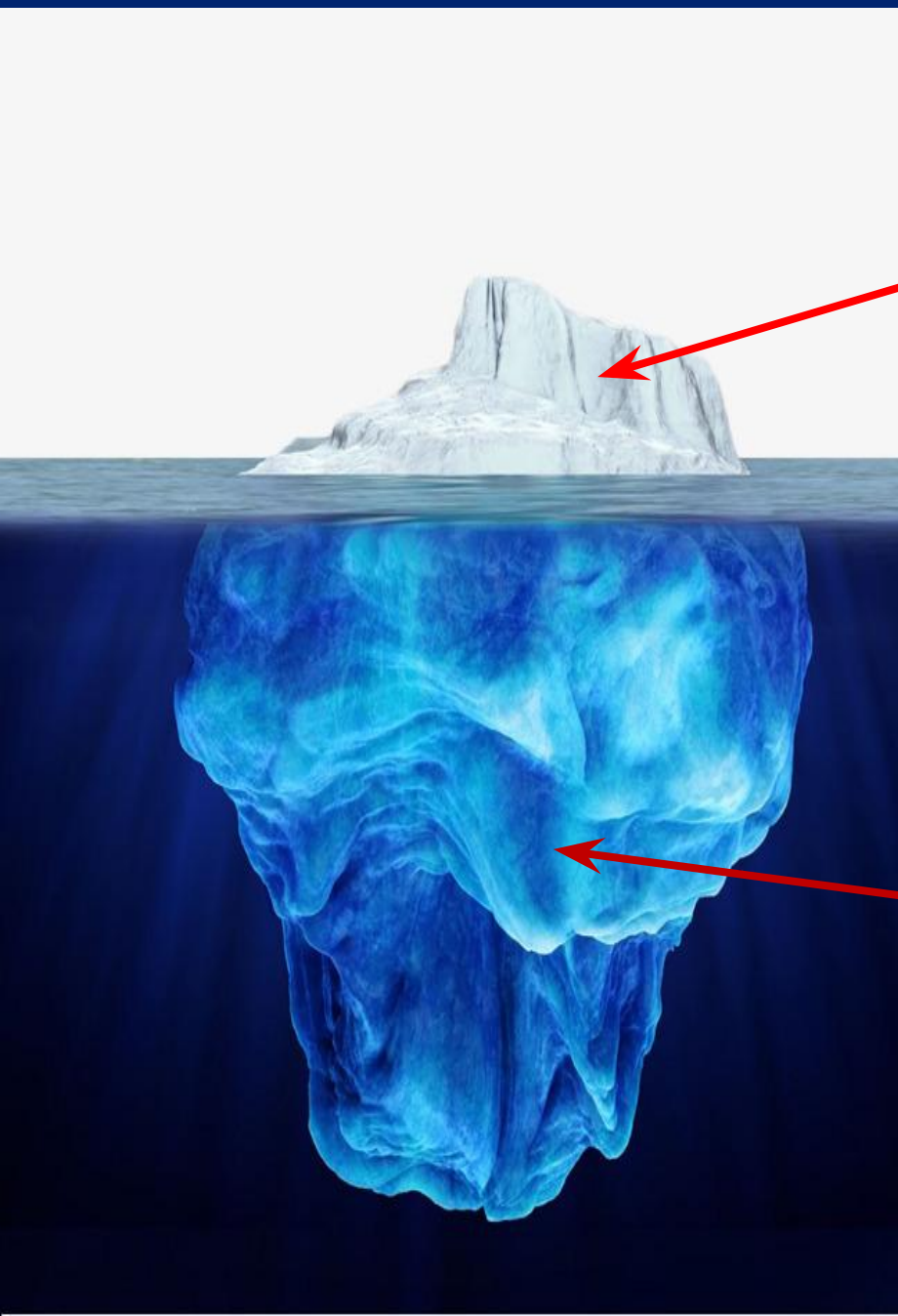
физические

- микроинъекция
- электропорация
- генное ружье
- ультразвук

Частота наследственных заболеваний

- На октябрь 2017 в базе ОМИМ зарегистрировано 5,053 наследственных заболеваний.
- Суммарная частота наследственных заболеваний по данным ВОЗ до 10 на 1000 новорожденных.
- Каждый здоровый человек является носителем не менее 1^* (до 5-7) мутаций в гетерозиготном состоянии.





**Биохимический скрининг-
выявление больных
1:5000 (1:100)**

**Генетический скрининг-
выявление носителей,
в том числе гетерозиготных
1:10 (1:1)**

Перспективы

- Преконцепционная генетическая диагностика гетерозиготного носительства может служить эффективной профилактикой моногенных заболеваний
- Популяционный скрининг наиболее частых мутаций может снизить риск(а в последствии и частоту) заболеваний в десятки раз
- Методы скрининга наиболее частых мутаций моногенных заболеваний абсолютно доступны уже сегодня
- Необходимо в обязательном порядке проводить диагностику гетерозиготного носительства частых мутаций у доноров спермы в рамках программ ВРТ.
- При этом необходимо решать этические проблемы

