

Профилактика врожденных и наследственных заболеваний



Уровни профилактики врожденной и наследственной патологии

- ✓ *Первичный* – уменьшение риска возникновения генетических дефектов до зачатия ребенка и на ранних этапах внутриутробного развития
- ✓ *Вторичный* - диагностика наследственных заболеваний у плода во время внутриутробного развития
- ✓ *Третичный* – ранняя диагностика генетического дефекта у новорожденного ребенка с последующей адекватной коррекцией

Медико-генетическое консультирование.

Anon:

**"What's the difference between a
doctor ... and God?"**

"God doesn't think He is a doctor"



Медико-генетическое консультирование – процесс коммуникации и передачи информации, касающейся развития и передачи наследственного заболевания.

Этапы медико-генетического консультирования

- Постановка диагноза – основан на анализе родословной, анамнезе заболевания, осмотре и дополнительных методах обследования.
- Оценка риска развития заболевания или рождения больного ребенка.
- Передача информации в процессе общения с консультируемым.
- Обсуждение возможных опций.
- Долговременный контакт и поддержка семьи.

Генетические болезни, демонстрирующие разные типы наследования.

- | | |
|-----------------------------|--------------------|
| • Болезнь Шарко-Мари-Тус | • а/р, а/д, Х/р |
| • Врожденная катаракта | • а/р, а/д, Х/р |
| • Синдром Элерса-Данлоса | • а/р, а/д, Х/р |
| • Ихтиоз | • а/р, а/д, Х/р |
| • Микроцефалия | • а/р, а/д |
| • Поликистоз почек | • а/р, а/д |
| • Пигментный ретинит | • а/р, а/д, Х/р, М |
| • Нейросенсорная тугоухость | • а/р, а/д, Х/р, М |

Синдром Элерса-Данлоса

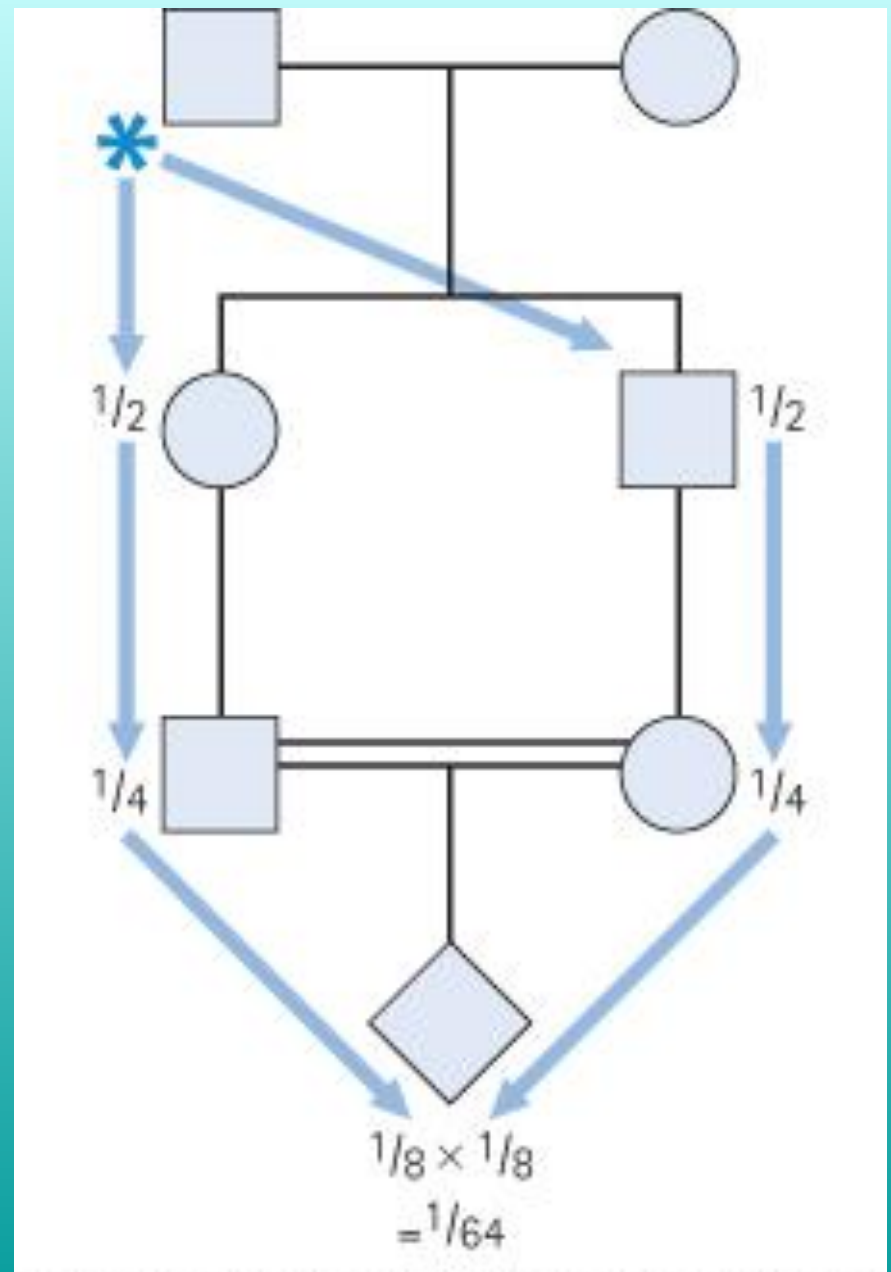
Тип наследования
заболевания в семье
аутосомно-доминантный,
поскольку больны отец и
сын.



Частота родственных браков

- | | |
|------------------------|----------|
| • Кувейт | • 54% |
| • Саудовская Аравия | • 54% |
| • Иордания | • 50% |
| • Пакистан | • 40-60% |
| • Индия | • До 60% |
| • Сирия | • 33% |
| • Египет | • 28% |
| • Ливан | • 25% |
| • Алжир | • 23% |
| • Япония | • 2-4% |
| • Франция, Англия, США | • 2% |

Представлена вероятность события, при котором ребенок двоюродных брата и сестры будет гомозиготным по мутантному аллелю, полученному от их общего прадеда.



Риск аномалий у потомства родителей-родственников

Степень родства	Доля общих генов	Риск
Первая степень (сibsы, родитель-ребенок)	1/2	50%
Вторая степень (дядя-племянница, тетя-племянник, двойные первые кузены)	1/4	5-10%
Третья степень (первые кузены)	1/8	3-5%

Частота аномалий у потомства при инцесте

- Умственная отсталость:
тяжелая - 25%
легкая – 35%
- Аутосомно-рецессивные болезни –10-15%
- Врожденные пороки – 10%

«Генетические отпечатки»

В семье двое детей близнецов. Близнецы (1, 2) имеют идентичный набор полос, т.е. гомозиготны. Каждая из полос получена ими либо от матери (M), либо от отца (F), что подтверждает отцовство (материнство).



Периконцепционная профилактика



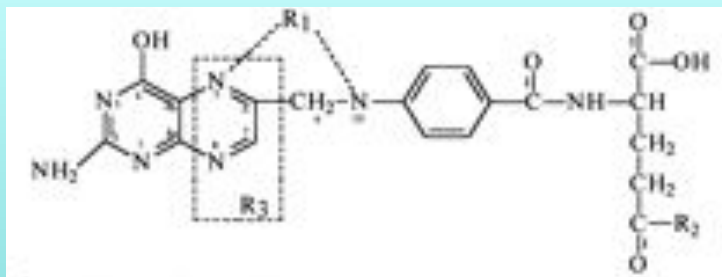
Цель первичной профилактики врожденных и наследственных заболеваний:

обеспечение оптимальных условий для созревания половых клеток, имплантации оплодотворенной яйцеклетки и внутриутробного развития плода.

Эффективность первичной профилактики врожденных дефектов

Обогащение рациона фолатами предотвращает

- ✓ 70 % дефектов нервной трубки
- ✓ 30 - 40 % пороков сердца
- ✓ 36 - 80 % пороков развития конечностей



Фолиевая кислота

**(Витамин В₉,
Птероилглутаминовая
кислота):**

- ✓ участвует в синтезе нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов, действует как кофактор для ферментов, вовлеченных в биосинтез ДНК и РНК,
- ✓ участвует в доставке метильных групп для процессов метилирования в организме

Обеспечение фолиевой кислотой в популяции и группах риска

Источники	Общая популяция	Группы риска
Препараты фолиевой кислоты	0,4 мг в день	От 0,8 мг до 400 мг в день в разных странах
Пища	Шпинат и др. зелень, помидоры, бобы, апельсины, печень, почки, киви, разные сорта капусты, кроме белокочанной.	
Обогащение продуктов	Хлеб, каши, 240 мг на 100 г муки	

Показания к периконцепционной профилактике.

- ✓ эндокринные и метаболические нарушения
- ✓ повторные спонтанные аборты и мертворождения
- ✓ рождение детей с врожденными пороками и другими наследственными болезнями
- ✓ рождение детей с гипотрофией и преждевременные роды в анамнезе
- ✓ хронические заболевания родителей
- ✓ длительное употребление лекарственных препаратов, противозачаточных и наркотических средств

Пренатальная диагностика.

“The more alternatives, the more difficult the choice.”

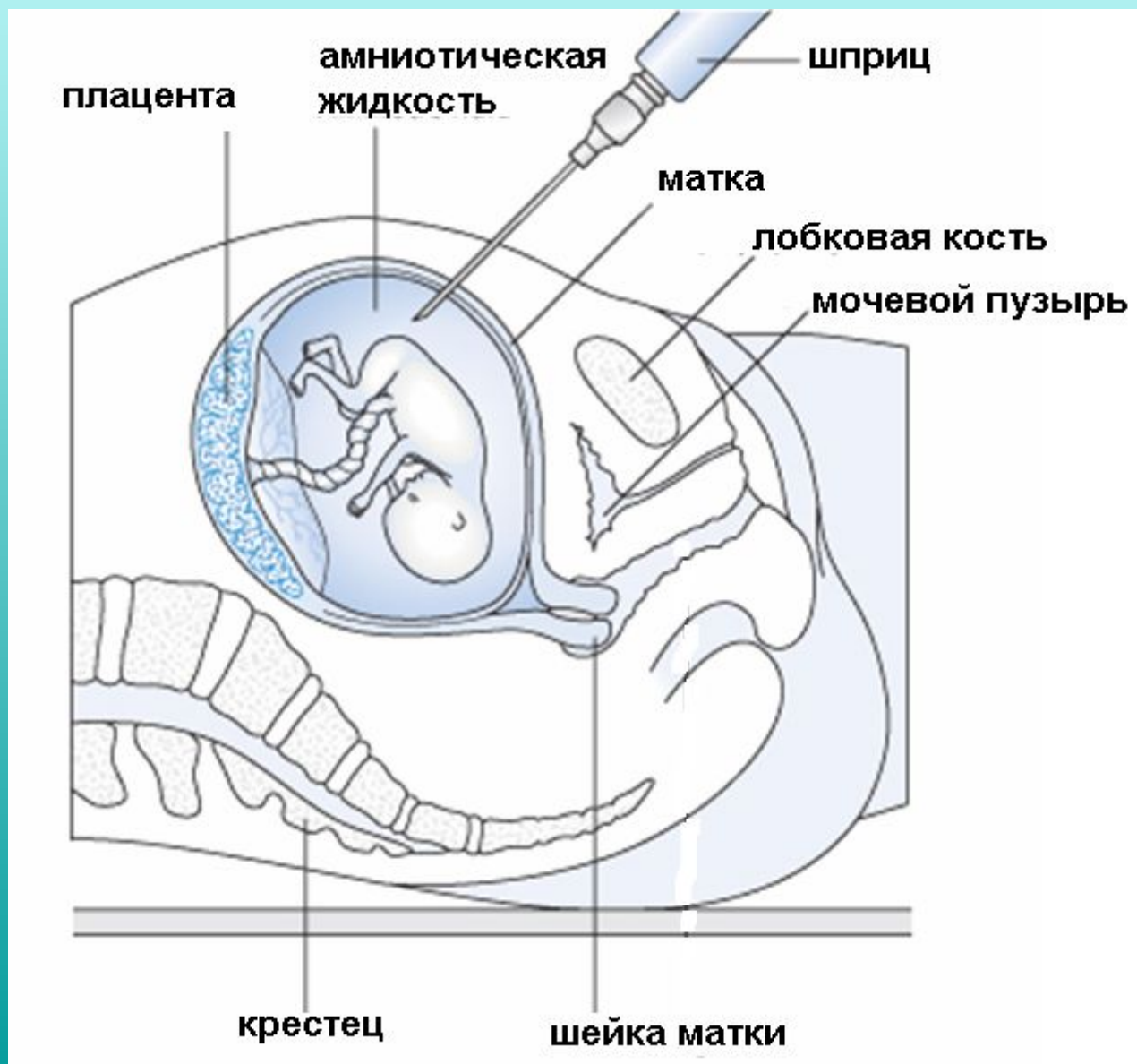
Abbe D'Alainval



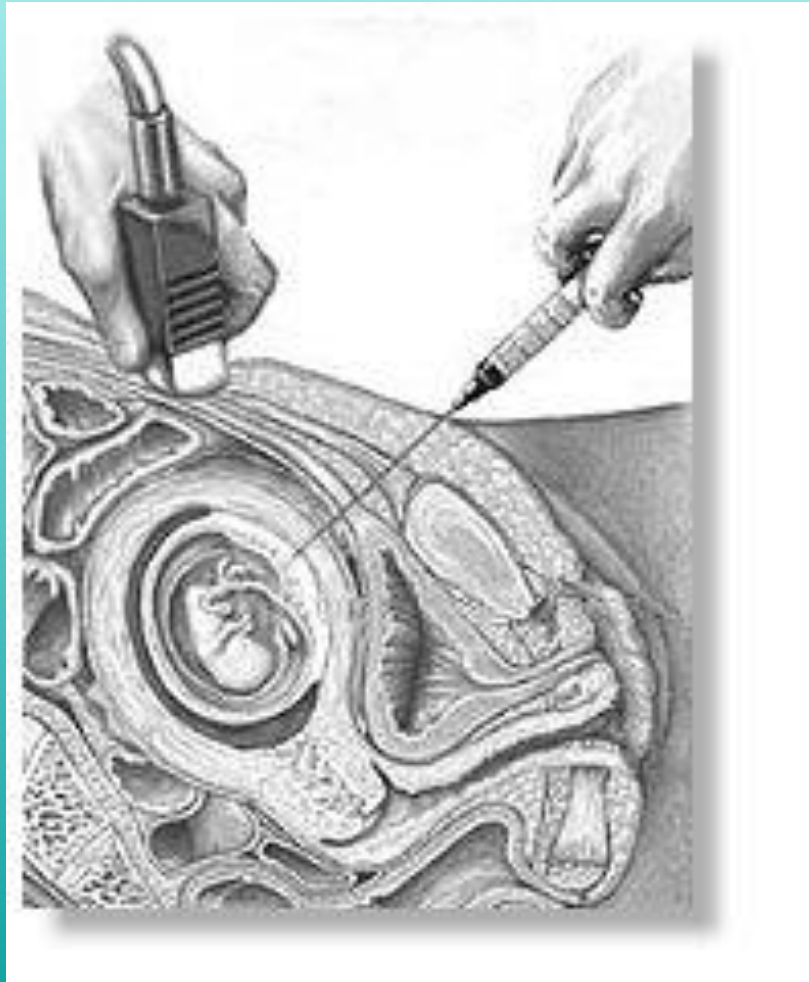
Технологии пренатального диагноза.

Технология	Оптимальный срок беременности для исследования	Диагностируемые болезни
Неинвазивные: α-фетопротеин Тройной тест Ультразвук	16 недель 16 недель 18 недель	Дефекты нервной трубки Синдром Дауна Структурные аномалии
Амниоцентез	16 недель	Дефекты нервной трубки, хромосомные, метаболические болезни, молекулярные дефекты.
Фетоскопия и кордоцентез	-	Хромосомные аномалии, болезни крови, врожденные инфекции, метаболические болезни.
Биопсия ворсин хориона	10-12 недель	Хромосомные аномалии, метаболические болезни, молекулярные дефекты.

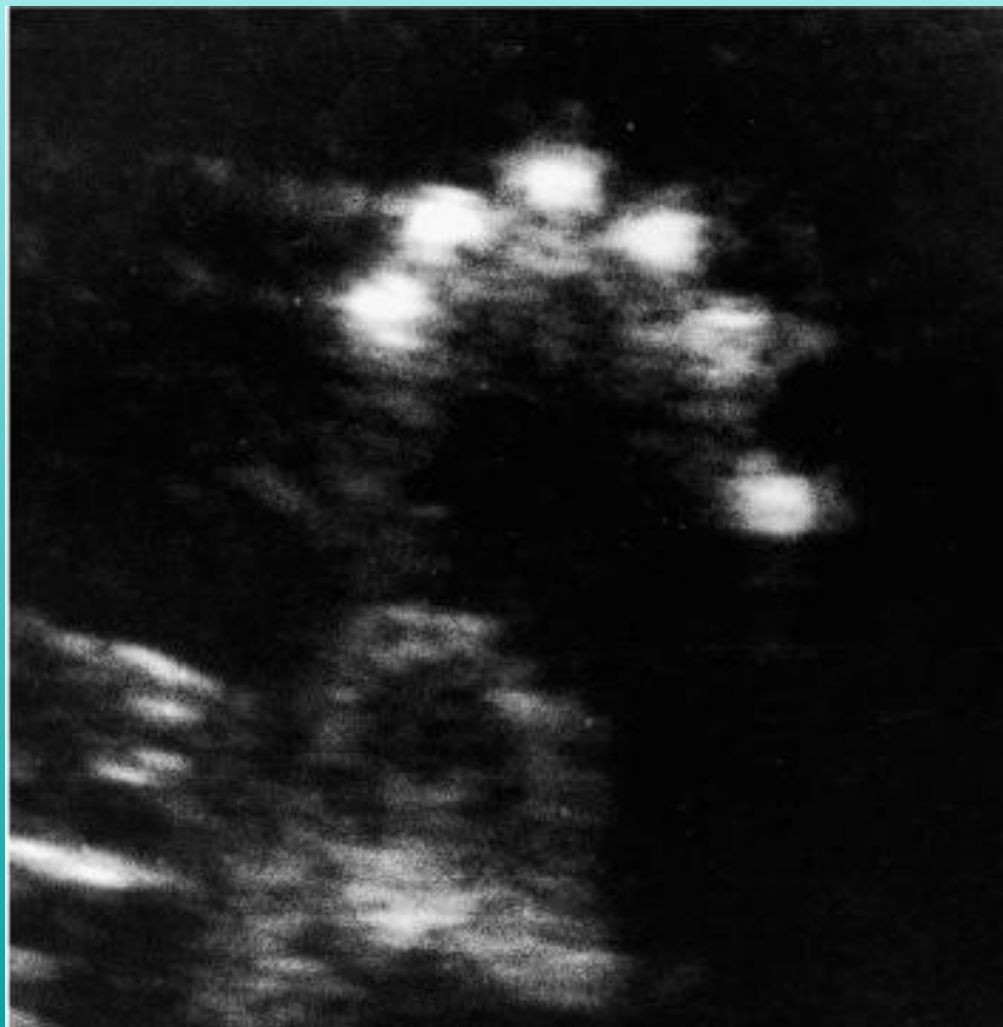
Техника амниоцентеза



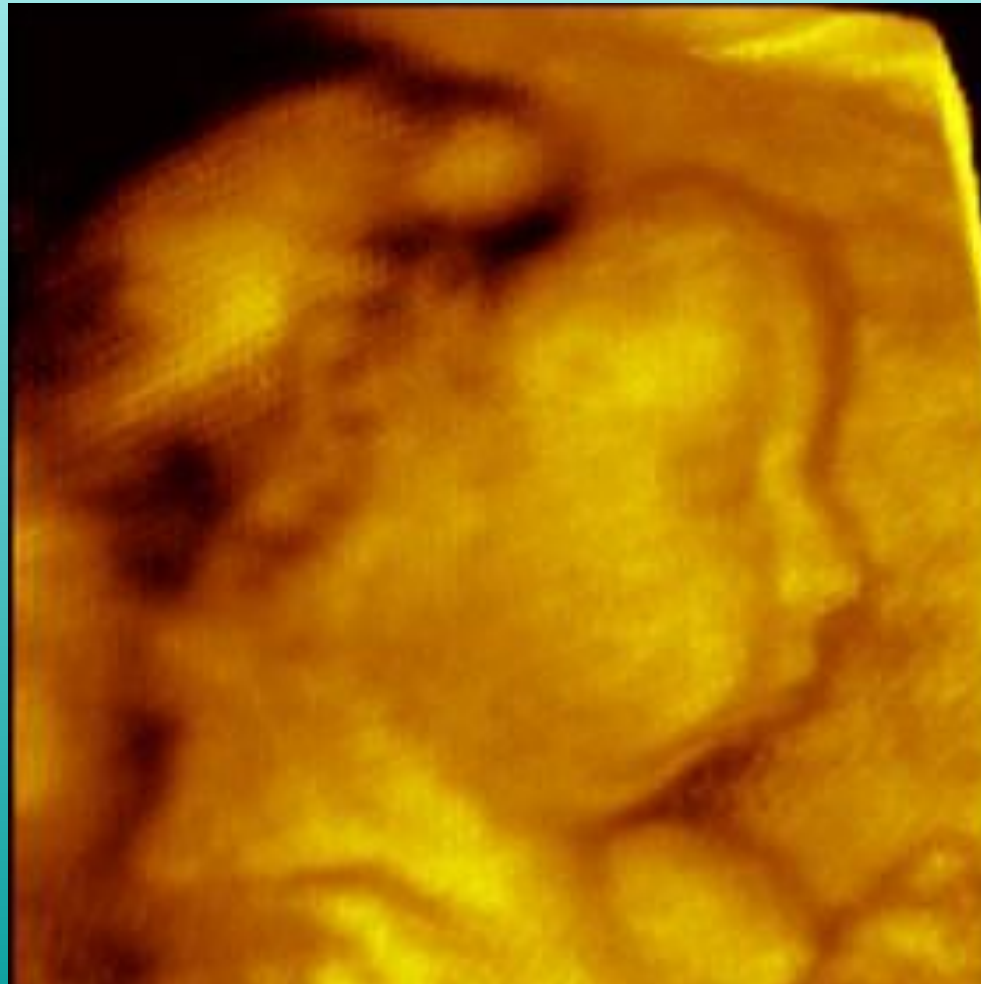
Техника биопсии хориона



Ультрасонограмма поперечного сечения руки, выявившего полидактилию



Ультразвуковое изображение лица (в профиль) плода, выявившего маленькую нижнюю челюсть.



Фетоскопия



fetoscopic image of foot, 17 weeks

Кордоцентез



Рентгенография



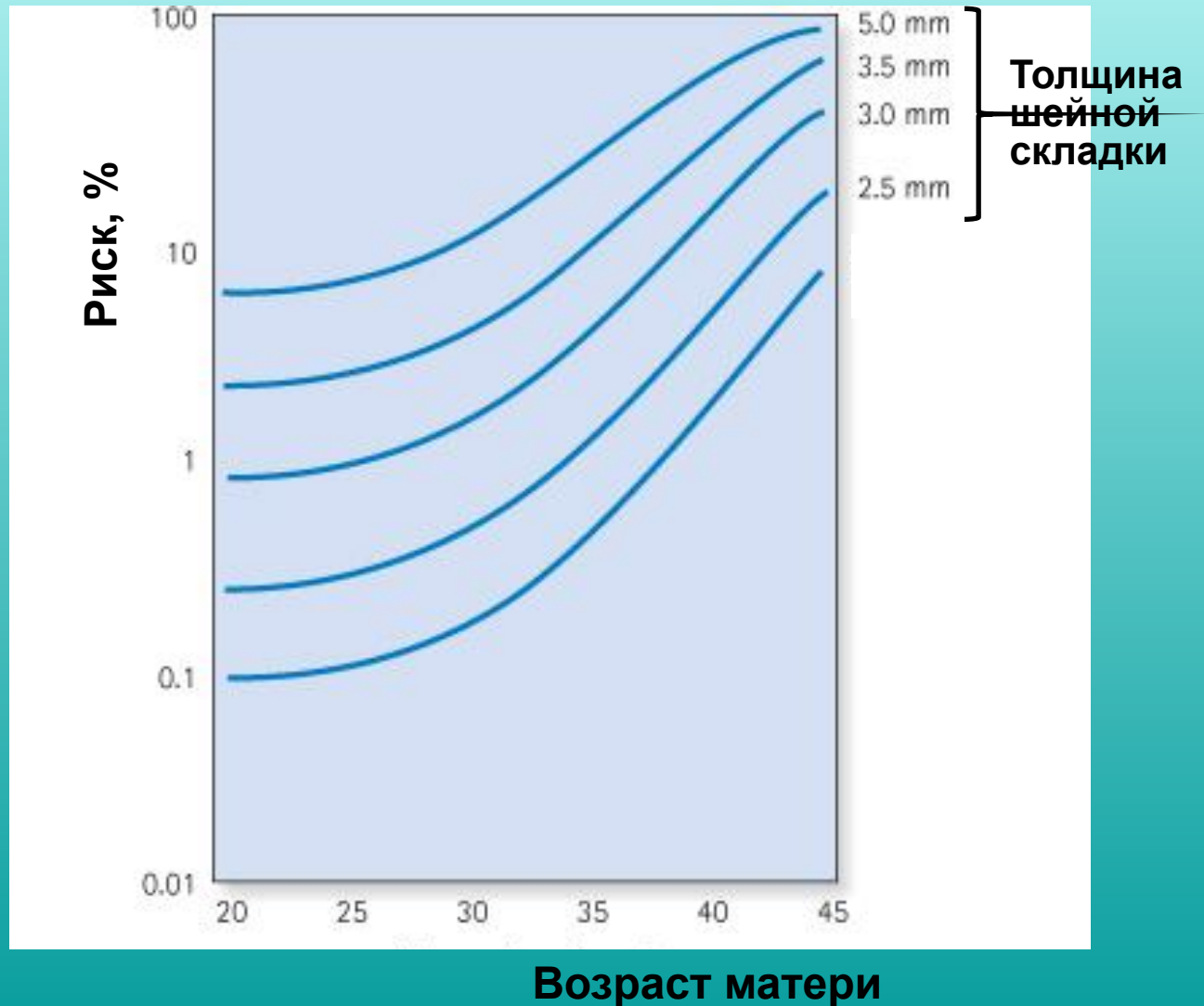
Уровень альфафетопротеина в крови матери на 16й неделе беременности в норме и при spina bifida у плода



Тройной тест – исследование сывороточных факторов в крови матери:

- Альфа-фетопроtein
- Неконъюгированный эстриол
- Человеческий хорионический
гонадотропин

Риск синдрома Дауна (трисомии 21) в зависимости от возраста матери и толщины шейной складки у плода на 12 неделе беременности.



Ультразвуковое исследование плода на 18 неделе беременности (пупочная грыжа)



**«Стопа-качалка» - симптом трисомии 18,
выявленная при УЗИ на 18 неделе беременности
(слева) и у новорожденного (справа)**



Кисты в головном мозге у плода, выявленные при УЗИ



Показания к пренатальной диагностике

- Повышенный возраст матери
- Хромосомная аномалия в семье
- Моногенное заболевание в семье
- Дефекты нервной трубки и другие пороки развития в семье
- Аномалии плода при настоящей беременности
- Другие факторы риска (родственный брак, болезни матери, повторные выкидыши и мертворождения)

Преимплантационный генетический диагноз

Выделение клетки из
человеческого эмбриона
на стадии 12 клеток

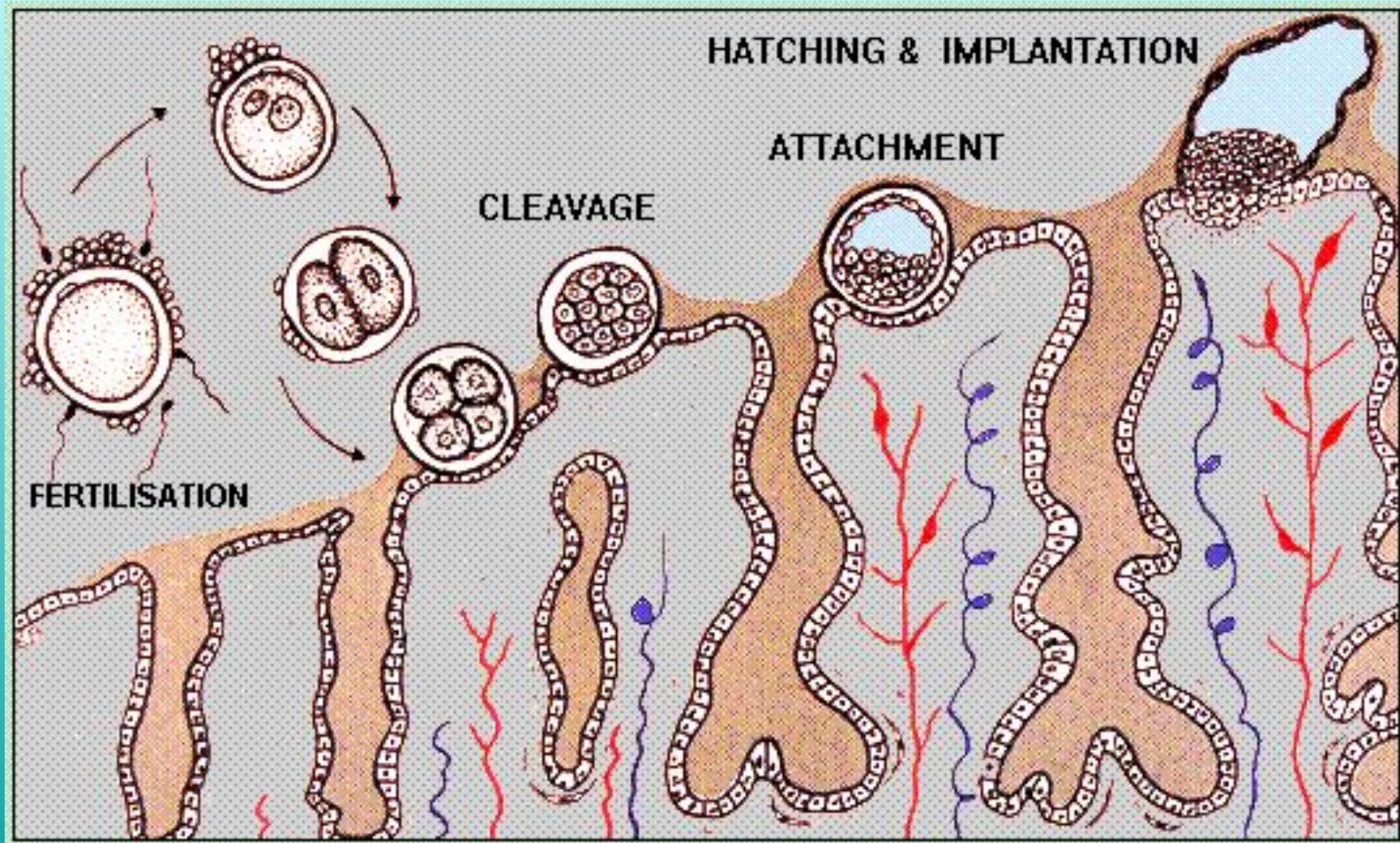


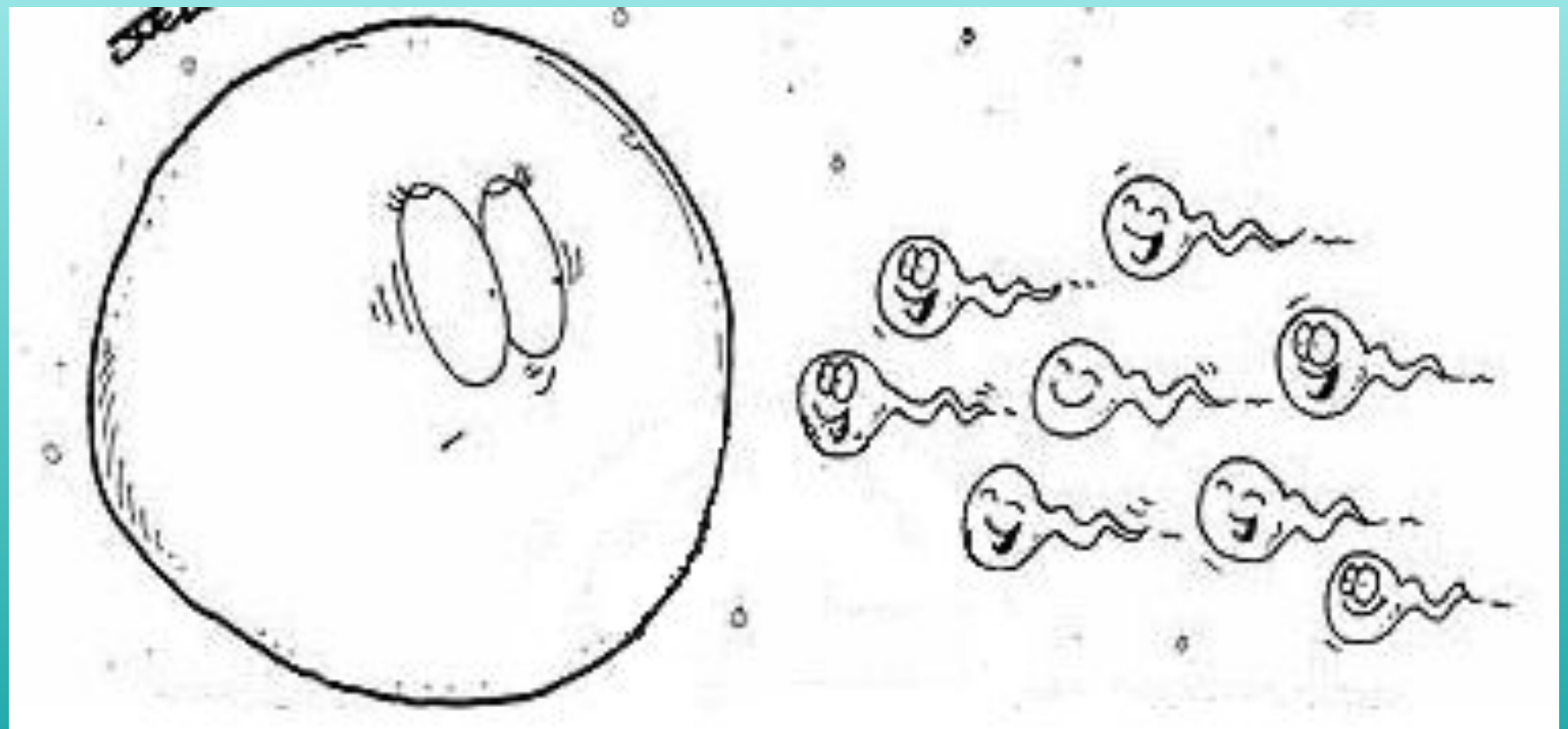
Технологии искусственного оплодотворения

- Оплодотворение in vitro
- Внутрицитоплазматическая
инъекция спермы
- Донорское оплодотворение

Оплодотворение in vitro



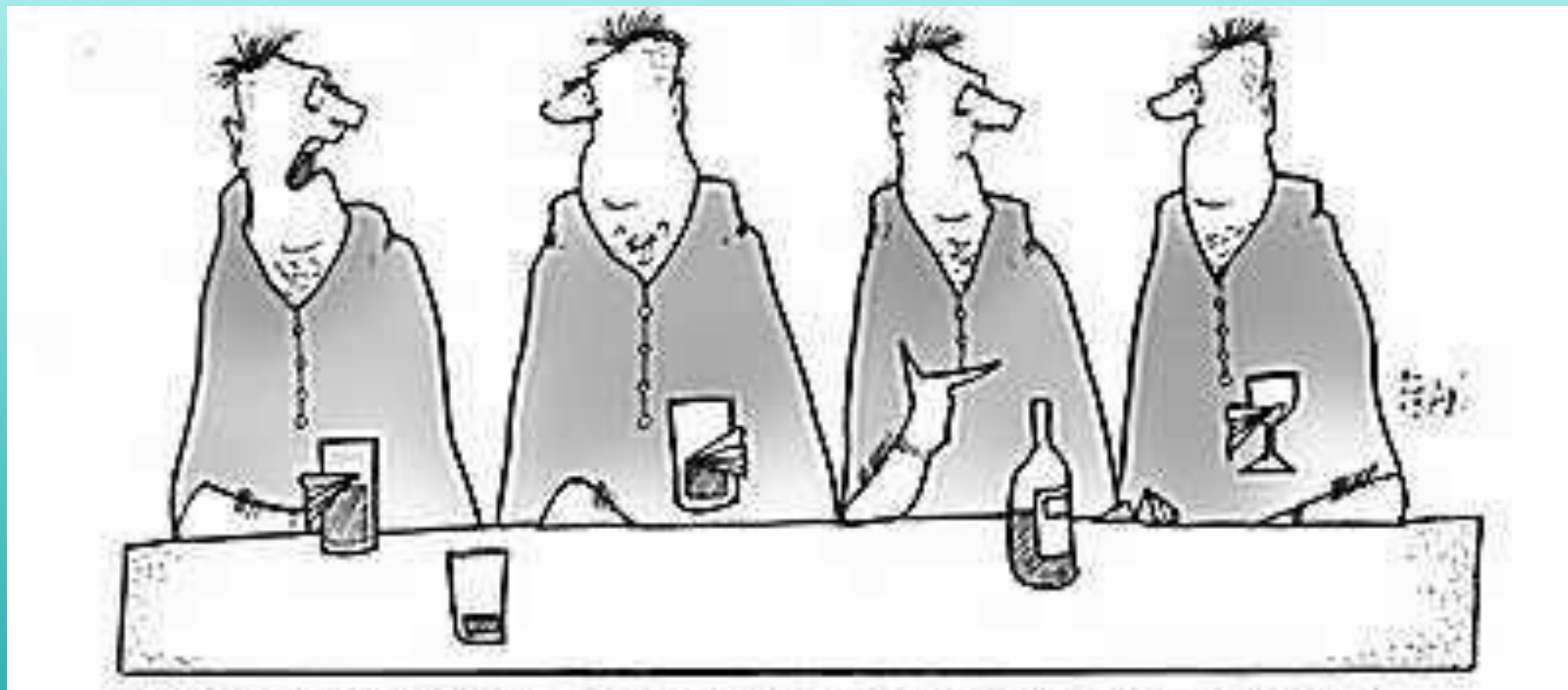




Внутрицитоплазматическая инъекция спермы

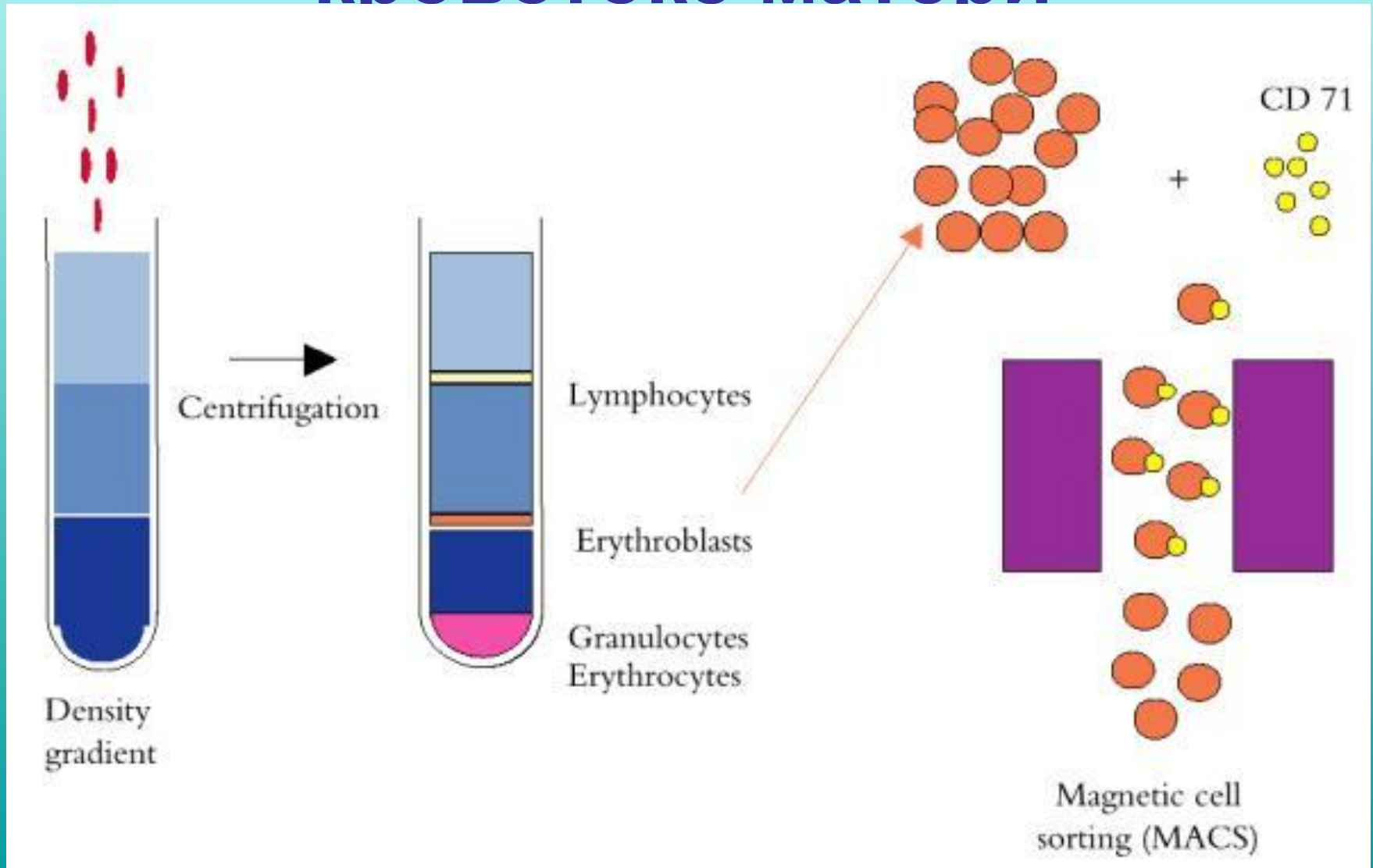


Донорское оплодотворение

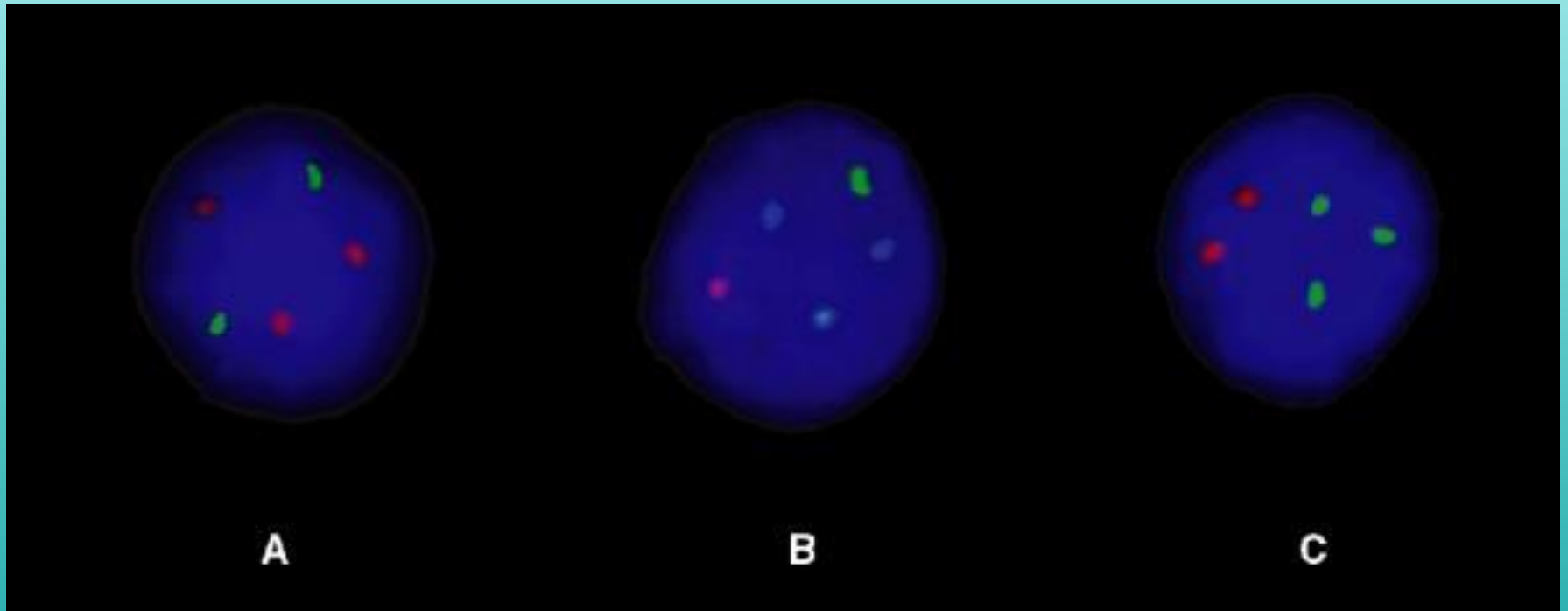


Они ничего не могут мне сказать о моем генетическом отце...
Кроме того, что он частенько был донором.

Детекция клеток плода в кровотоке матери



Детекция клеток плода в кровотоке матери



Трисомия 21

Трисомия 18

Трисомия 13



Резюме:

- Медико-генетическое консультирование (МГК) – передача информации в процессе общения с консультируемым, о риске развития и передачи потомству генетического заболевания
- Основными этапами МГК являются постановка диагноза, оценка риска, передача необходимой информации консультируемому и обеспечение долговременной поддержки семьи
- Генетическое консультирование не должно быть директивным, т.к. целью его является принятие консультируемыми самостоятельного полностью информированного решения.
- При определении отцовства наиболее чувствительной техникой являются генетические отпечатки пальцев.



Резюме:

Периконцепционная профилактика (фолиевой кислотой) является наиболее экономически оправданным методом предотвращения врожденной и наследственной патологии и имеет высокую эффективность.



Резюме:

- Пrenатальный диагноз может быть осуществлен неинвазивными методами, такими как исследование сывороточного α -фетопротеина у матери (пороки нервной трубки), тройной тест и ультразвуковое исследование толщины затылочной складки (синдром Дауна), ультразвуковое исследование органов плода (выявление структурных аномалий).
- Специфический пренатальный диагноз хромосомных и моногенных заболеваний требует инвазивной техники, такой как амниоцентез или биопсия ворсин хориона, с целью получения плодного материала для исследования.
- Инвазивные процедуры могут провоцировать спонтанные аборт в низком проценте случаев: амниоцентез 0.5 – 1%, кордоцентез 1 – 2%, биопсия ворсин хориона – 2 – 3 %, фетоскопия – 3 – 5 %.
- Важнейшие показания для пренатальной диагностики: большой возраст матери, семейная история хромосомной или моногенной болезни, порока развития, неблагоприятные результаты скрининг-тестов.



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**

About 1 in 103–107 nucleated cells in maternal blood are fetal^{194–196}. The proportion of fetal cells can be enriched to about 1 in 10–100 by techniques such as magnetic cell sorting (MACS) or fluorescence activated cell sorting (FACS) after attachment of magnetically labelled or fluorescent antibodies on to specific fetal cell surface markers^{194,197–199}. The most commonly used antibody is anti-CD71, which is directed against the transferrin receptor present on the surface of all cells actively incorporating iron^{198,200}. Other cell types in maternal blood, such as activated lymphocytes, have this receptor but anti-CD71 provides a reasonable level of enrichment once maternal lymphocytes have been removed. Magnetic cell sorting is cheaper, quicker and requires less expertise to perform than FACS. The technique utilizes metallic beads labelled with an antibody specific for the target cell. The antibody is incubated with the sample and the cell–antibody–bead complex is isolated by placing on a magnet. Successful use of MACS involves prior separation of cells by triple density centrifugation. Essentially, the maternal blood sample is placed in a tube containing three sugar-based reagents of different density and, after centrifugation, the middle layer containing erythroblasts and neutrophil granulocytes is separated. These cells are incubated with magnetically labelled CD71 antibody and MACS is then carried out ([Figure 18](#)).