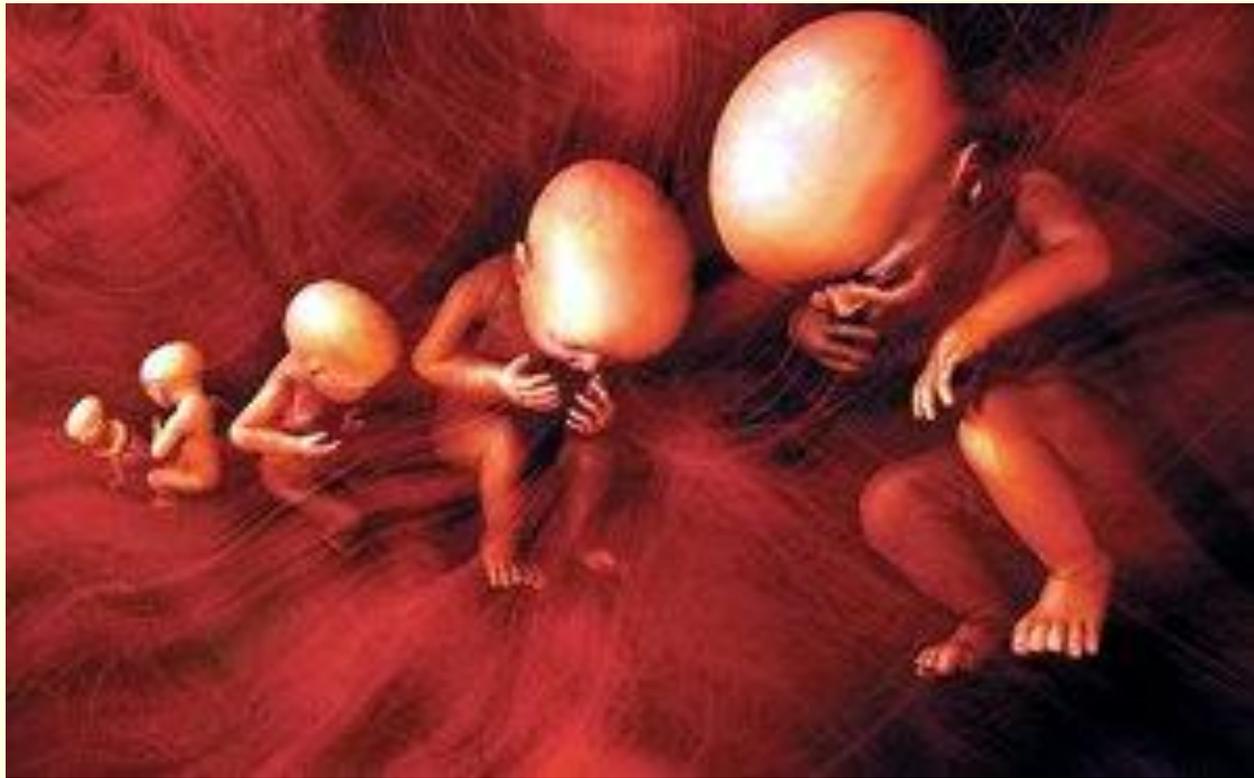


Медико-генетическое консультирование



-
- - отрасль профилактической медицины, главной целью которой является снижение количества генетически обусловленных болезней и врожденных пороков развития.
 - **Цель** генетической консультации - установление степени генетического риска в обследуемой семье и разъяснение супругам в доступной форме медико-генетического заключения.

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 следующих вопросах:

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

Задачи медико-генетического консультирования:

- ретро- и проспективное консультирование семей и больных с наследственной или врожденной патологией;
- пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;
- помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
- доведение пациенту и его семье в доступной форме информации о степени риска иметь больных детей и оказание им помощи в принятии решения;
- ведение территориального регистра семей и больных с наследственной и врожденной патологией и их диспансерное наблюдение;
- пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

-
- **Иначе говоря, задачей генетической консультации является составление генетического прогноза в семье индивидуума с аномалией физического, психического либо полового развития и выбор профилактических мероприятий по предупреждению рождения больного ребенка.**



Составление генетического прогноза включает три этапа

- **1 этап. Определение степени генетического риска.** Под генетическим риском понимается вероятность (от 0 до 100%) возникновения определенной аномалии у самого пациента (пробанда) или его родственников. Общий риск проявления генетически обусловленной аномалии для популяций европейцев составляет 3-5% (генетический груз), поэтому риск, который не превышает 5%, расценивается как низкий. Генетический риск до 10% называется повышенным в легкой степени, до 20% - повышенным в средней степени и свыше 20% - **высоким.**

Расчеты генетического риска

- Существуют два способа расчета генетического риска: теоретические расчеты, основанные на генетических закономерностях, и эмпирические данные.
- Для менделирующих заболеваний теоретические основы оценки риска сводятся к идентификации и вероятностной оценке определенного дискретного генотипа, лежащего в основе заболевания.
- При сложно наследующихся заболеваниях нет специфического дискретного генотипа, ответственного за развитие болезни, поэтому консультирование часто основывается на чистом эмпиризме, на методе «черного ящика»

- **2 этап. Оценка тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой аномалии. Степень генетического риска далеко не всегда соответствует степени тяжести ожидаемой патологии. Например, полидактилия (аутосомно-доминантный тип наследования, высокая степень генетического риска - не менее 50%) может быть легко устранена соответствующей корригирующей операцией, и человек может вести нормальный образ жизни, в то время как фенилкетонурия, риск возникновения которой у детей гетерозиготных родителей составляет 25%, - это тяжелое заболевание, плохо поддающееся лечению. Во втором случае степень страдания с медицинской точки зрения и социальных последствий для больного и его семьи расценивается как тяжелая.**

- **3 этап** - врач-генетик должен **оценить перспективы применения и эффективность методов пренатальной диагностики.**

Достижения в этой области позволяют планировать деторождение в семьях с высоким риском наследования тяжелой патологии (болезнь Дауна, мукополисахаридоз, гемофилия, муковисцидоз и др.), так как эти заболевания могут быть выявлены методами пренатальной диагностики.

Правильное составление медико-генетического прогноза зависит от следующих факторов:

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

Показания для направления семьи в медико-генетическую консультацию:

- **наличие сходных заболеваний у нескольких членов семьи;**
- **первичное бесплодие супругов;**
- **привычное невынашивание беременности;**
- **отставание ребенка в умственном и физическом развитии;**
- **рождение ребенка с врожденными пороками развития;**
- **первичная аменорея (отсутствие менструации), особенно с недоразвитием вторичных половых признаков;**
- **кровное родство между супругами.**

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

Схема медико-генетической службы и ее связей с практической медициной



Уровни медико-генетической помощи населению

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

Морально-этические проблемы

При медико-генетическом консультировании существует ряд трудностей морально-этического характера:

- **вмешательство в семейную тайну** (возникает при сборе данных для построения родословных, при выявлении носителей патологического гена, при несовпадении паспортного и биологического отцовства и др.; проблема разрешается корректным отношением врача к пациенту);
- **ответственность врача-генетика** в случае совета консультирующимся на основании вероятностного прогноза (необходимо, чтобы пациент правильно понял медико-генетическую информацию, консультант не должен давать категорических советов (окончательное решение принимают сами консультирующиеся)).

Задача МГК с социальной точки зрения – помощь семье в принятии правильного решения

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

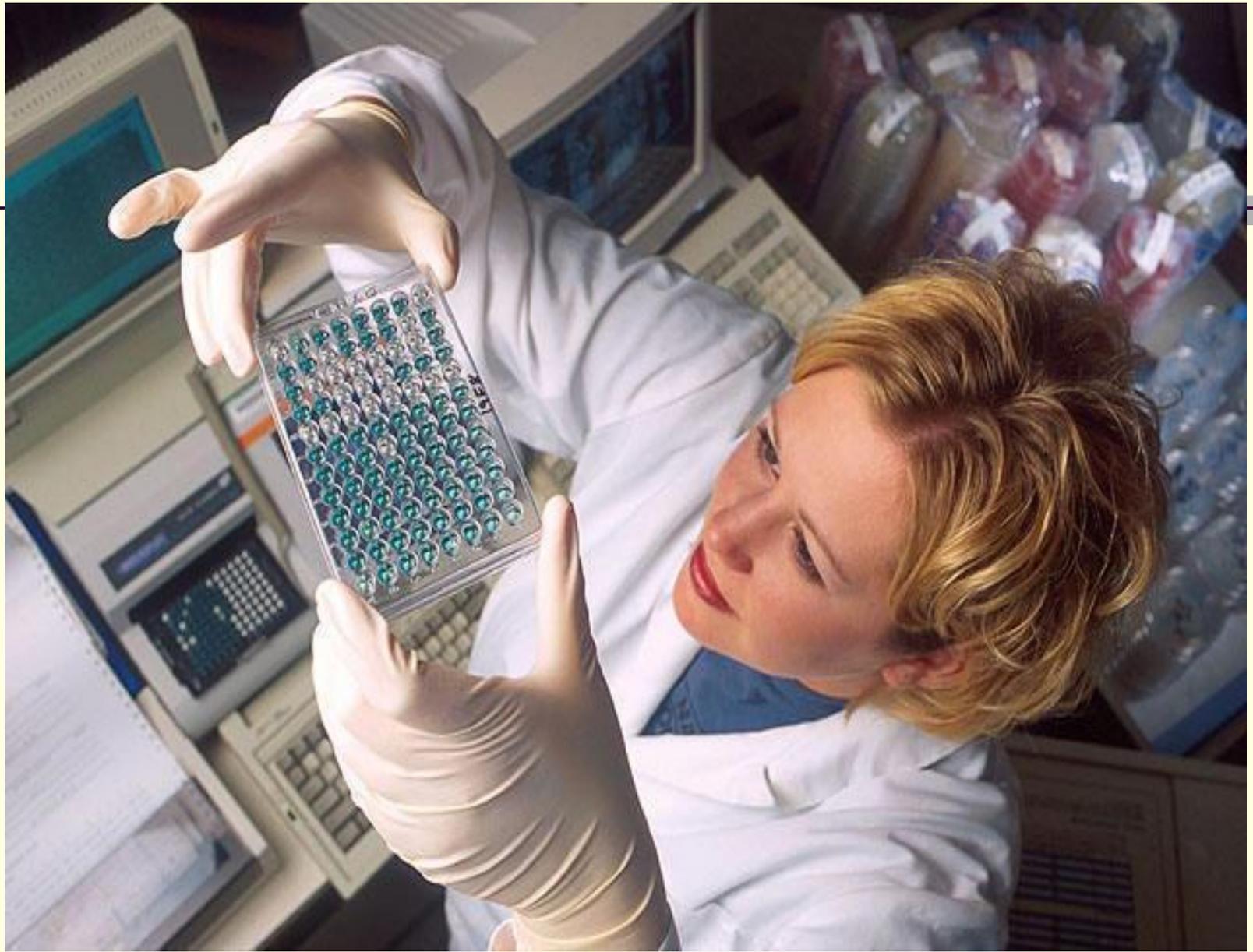
Требования к образу коммуникатора (врача-генетика):

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



Дородовая (пренатальная) диагностика наследственных заболеваний

- **- предусматривает их своевременное выявление. Таким образом, пренатальная диагностика связана с решением ряда биологических и этических проблем до рождения ребенка, так как при этом речь идет не об излечении болезни, а о предупреждении рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению.**
- **Пренатальная диагностика позволяет перейти от вероятностного к однозначному прогнозированию исхода беременности.**



Общие показания к проведению пренатальной диагностики

- **Повышенный генетический риск рождения ребенка с наследственным или врожденным заболеванием.**
- **Тяжелый характер заболевания, оправдывающий прерывание беременности**
- **Отсутствие удовлетворительного способа лечения предполагаемого заболевания**
- **Наличие точного диагностического теста**
- **Согласие семьи на проведение пренатальной диагностики и прерывание беременности по показаниям**

Методические подходы к пренатальной диагностике

Требования к методам:

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

Методы пренатальной диагностики

- В настоящее время применяются не прямые и прямые методы пренатальной диагностики.
- При не прямых методах обследуют беременную (акушерско-гинекологические методы, сыворотка крови на альфа-фетопротейн и др.); при прямых - плод.
- К прямым неинвазивным (без хирургического вмешательства) методам относится ультрасонография; к прямым инвазивным (с нарушением целостности тканей) – фетоскопия, хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез.

Непрямые методы

- **Наиболее широкое распространение получила триада методов: исследование уровня альфа-фетопротеина (АФП), содержания хорионического гонадотропина (ХГ) и свободного эстриола в крови женщин во 2-м триместре беременности. Содержание альфа-фетопротеина определяется также в амниотической жидкости, а свободный эстриол - в моче беременных. Отклонения плазматического уровня АФП, ХГ, свободного эстриола у беременной служат индикаторами высокого риска для плода.**

Непрямые методы

- **В частности, содержание альфа-фетопротейна в биологических жидкостях повышено при множественных пороках развития, спинномозговой грыже, гидроцефалии, анэнцефалии, пороках развития желудочно-кишечного тракта и др. дефектах. В случаях хромосомных болезней у плода (например, болезнь Дауна) или наличия у беременной сахарного диабета I типа, напротив, концентрация альфа-фетопротейна в крови беременных снижена.**

Непрямые методы

- **Хорионический гонадотропин**, синтезируемый трофобластом плаценты, определяется уже на 8-9-й дни после зачатия. При исследовании крови женщины во 2-м триместре беременности повышение уровня ХГ и его свободных бета-субъединиц свидетельствует о задержке внутриутробного развития плода, высоком риске его антенатальной гибели.
- Содержание **свободного эстриола** в биологических жидкостях беременной женщины отражает фетоплацентарную активность и снижается при патологии плода и нарушении функции плаценты.

Уровень ХГ при беременности

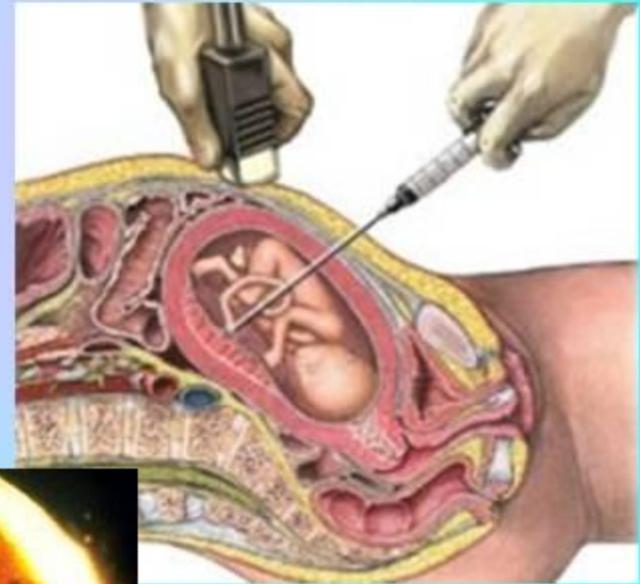
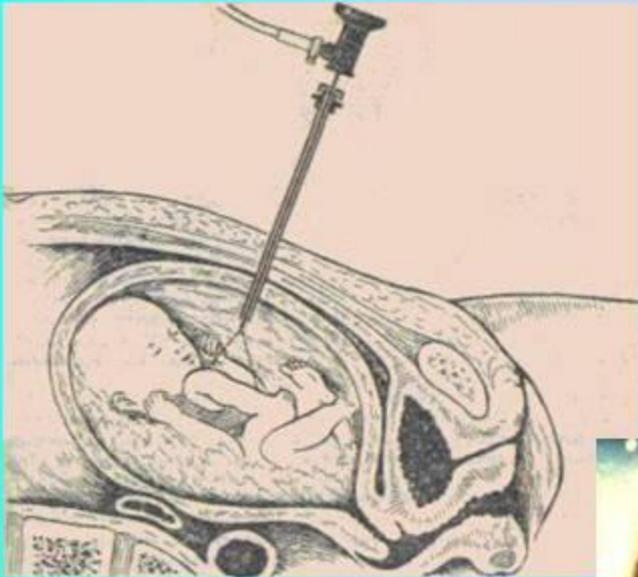
Срок беременности	Норма ХГ (мЕд/мл)
1–2 недели	25–300
2–3 недели	1500–5000
3–4 недели	10 000–30 000
4–5 недель	20 000–100 000
5–6 недель	50 000–200 000
6–7 недель	50 000–200 000
7–8 недель	20 000–200 000
8–9 недель	20 000–100 000
9–10 недель	20 000–95 000
11–12 недель	20 000–90 000
13–14 недель	15 000–60 000
15–25 недель	10 000–35 000
26–37 недель	10 000–60 000

Прямые методы

- **Фетоскопия** - осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в амниотическую полость через переднюю стенку матки. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту и произвести биопсию. Фетоскопия сопровождается высоким риском прерывания беременности (до 20%) и технически сложна, поэтому имеет ограниченное применение.

- **Фетоскопия**

- Фетоскопия (введение зонда и осмотр плода) при современной гибкой оптической технике не представляет больших трудностей. Однако метод визуального обследования плода для выявления врожденных пороков развития применяется только по особым показаниям. Он проводится на 18--19-й неделе беременности.



Ультрасонография (эхография)

- это использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек, состояния плаценты. Начиная с 5-й недели беременности можно получить изображение оболочек эмбриона, а с 7-й недели - и его самого. На 12-20-й неделе беременности уже возможна локализация плаценты, диагностика близнецовой беременности, анэнцефалии (внутриутробный порок развития плода внутриутробный порок развития плода, который формируется на ранних сроках беременности и связан обычно с воздействием вредных факторов окружающей среды, токсических веществ или инфекцией), дефектов костной системы и закрытия нервной трубки, атрезии желудочно-кишечного тракта.



Ультрасонография (эхография)

- **Ультразвуковое исследование позволяет получить данные о размерах плода (длина туловища, бедра, плеча, диаметр головы), о функции миокарда, об объеме амниотической жидкости и размерах плаценты. УЗИ позволяет обнаружить у плода ряд аномалий развития - анэнцефалию, гидроцефалию, поликистоз или агенезию почек, дисплазию конечностей, гипоплазию легких, множественные врожденные пороки, пороки сердца, водянку (отек) плода и плаценты.**
- **Выявляется около 70% всех состояний плода, сопровождающихся врожденными пороками развития, как изолированных, так и в составе хромосомных и наследственных синдромов.**



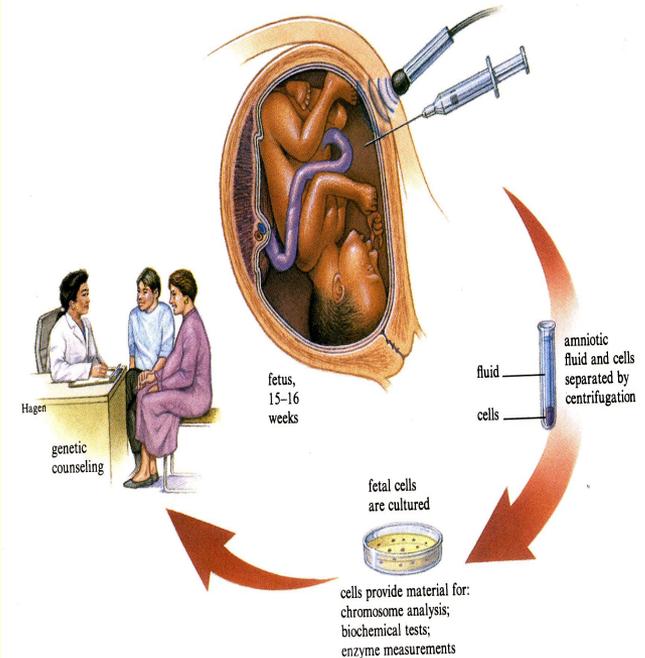
26-11-2004-0003 Dr Arturo Cancino G. #182 / 10.0cmIM 0.8
antonia lopez luna OB EC4-9ED / Res ITc 0.1
M [2D] G59 /
PC2 /



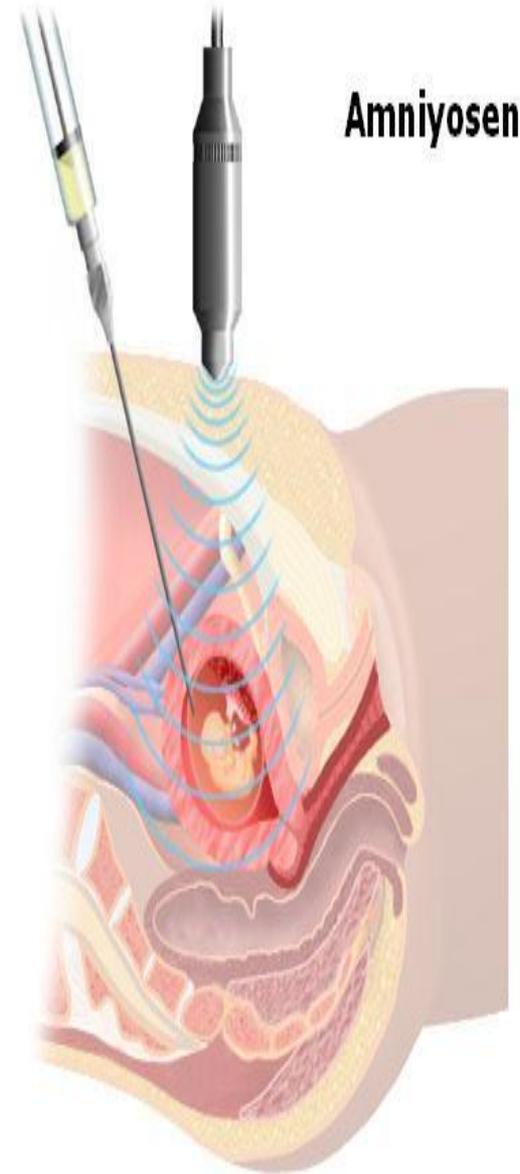
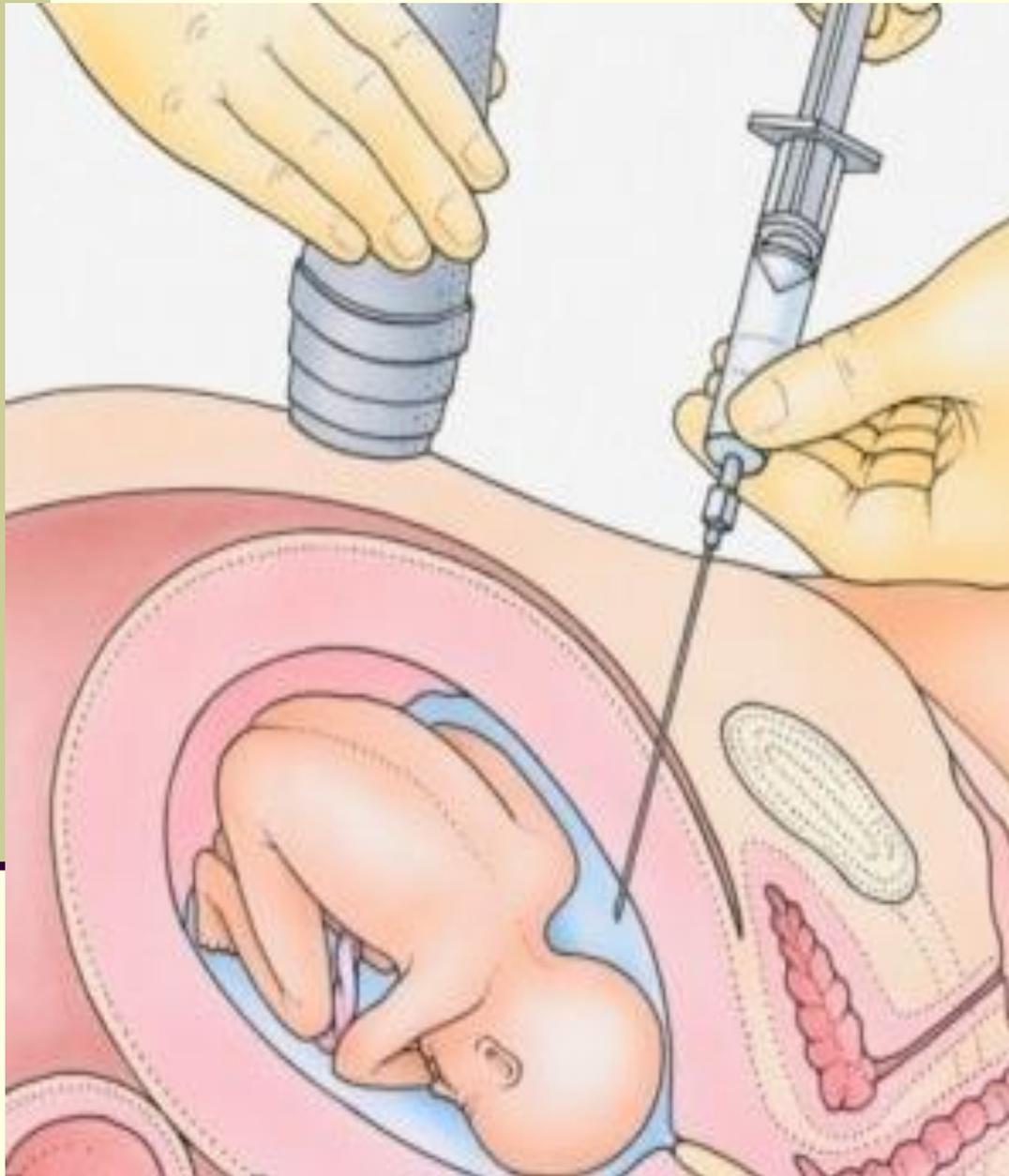
Амниоцентез

- получение амниотической жидкости и клеток плода, проводимое под контролем УЗИ, для последующего анализа. Получение исследуемого материала (клетки и жидкость) возможно на 16-й неделе беременности. Амниотическая жидкость используется для биохимических исследований (выявляются генные мутации), а клетки - для анализа ДНК (выявляются генные мутации), цитогенетического анализа.

Возможные осложнения (1%-1,5%): травма плода, плаценты, крупных сосудов; инфицирование полости матки; кровотечение; выкидыши.



(из R.Lewis, 1994)



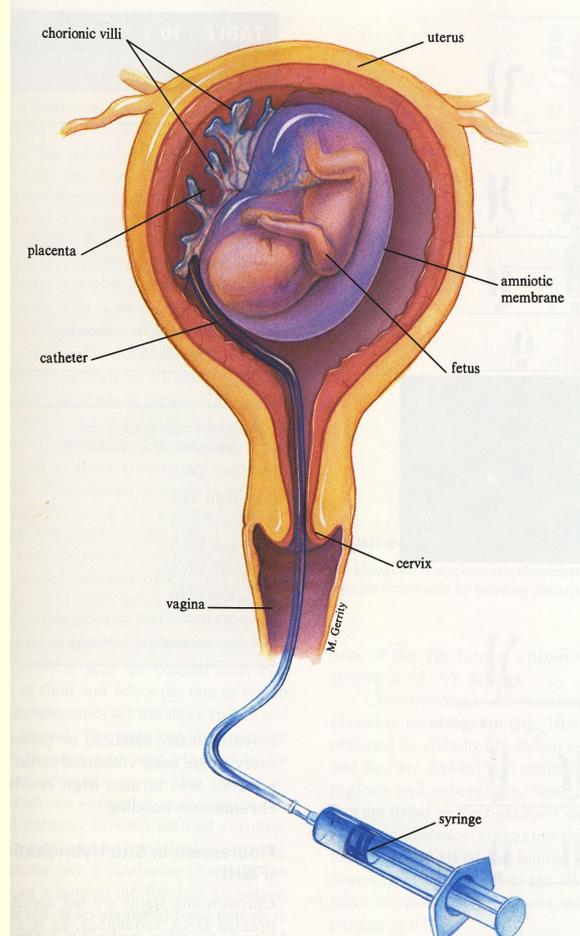
Amniyosentez



Хорионбиопсия, плацентобиопсия

- взятие эпителия ворсинок хориона или плаценты для исследования - проводится между 8-й и 10-й неделями беременности. Полученная ткань используется для цитогенетических и биохимических исследований и анализа ДНК. С помощью этого метода можно выявлять все виды мутаций. Преимуществом метода является то, что он может быть использован уже на ранних этапах развития плода.

Возможные осложнения (около 1%): те же, что и при амниоцентезе.



(из R.Lewis, 1994)

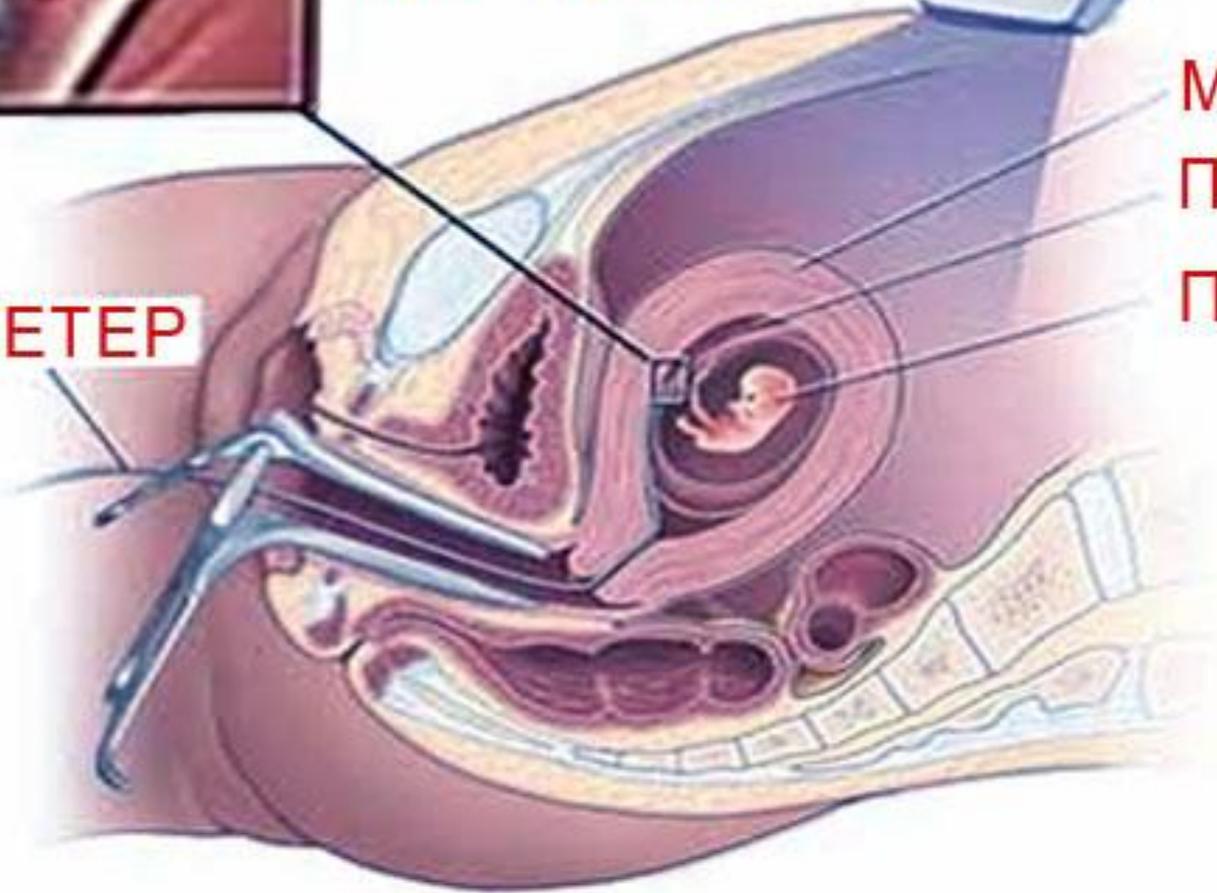


ЗАБОР
ОБРАЗЦА
ТКАНИ
ХОРИОНА



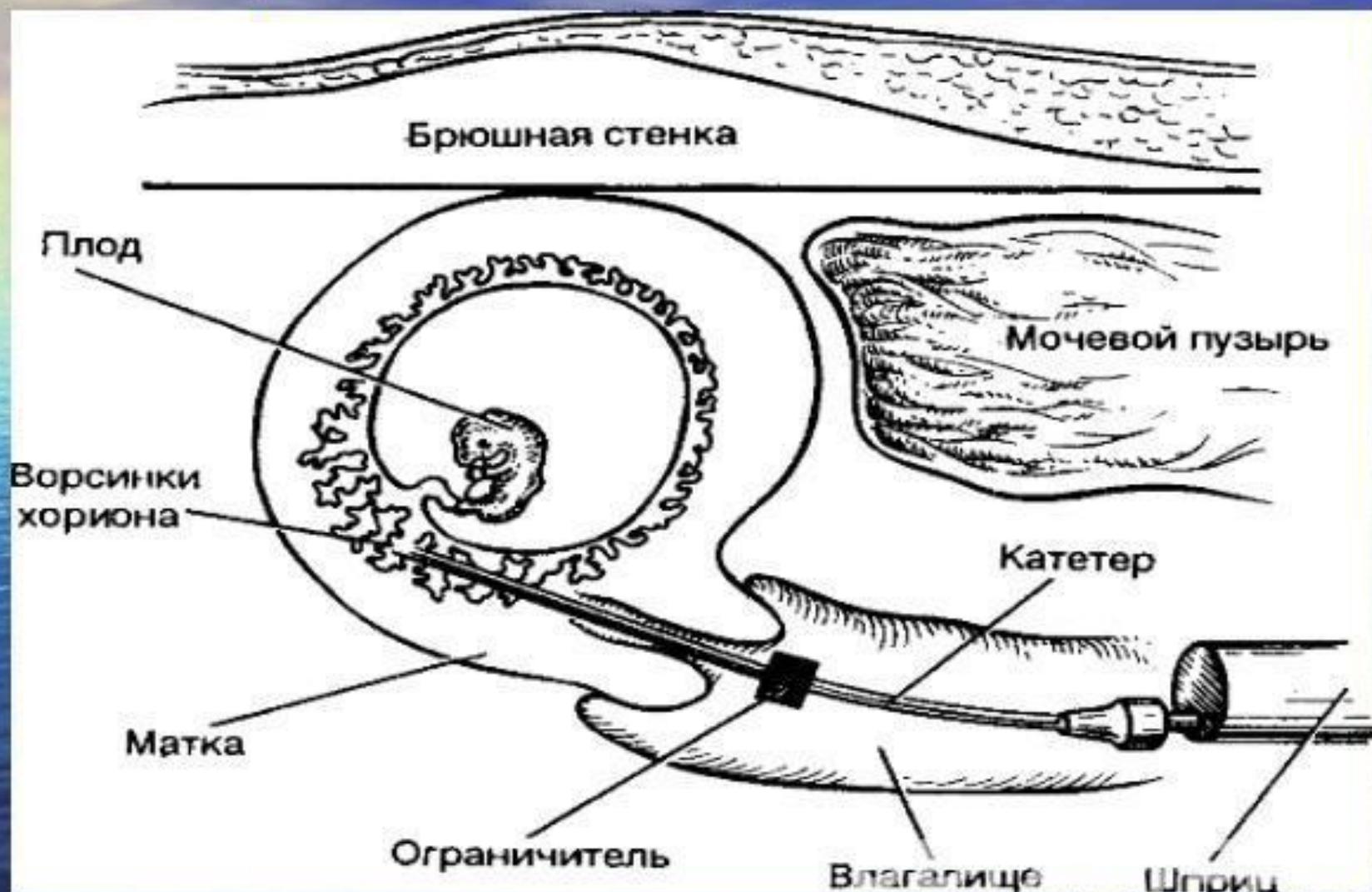
ДАТЧИК
УЗИ

КАТЕТЕР



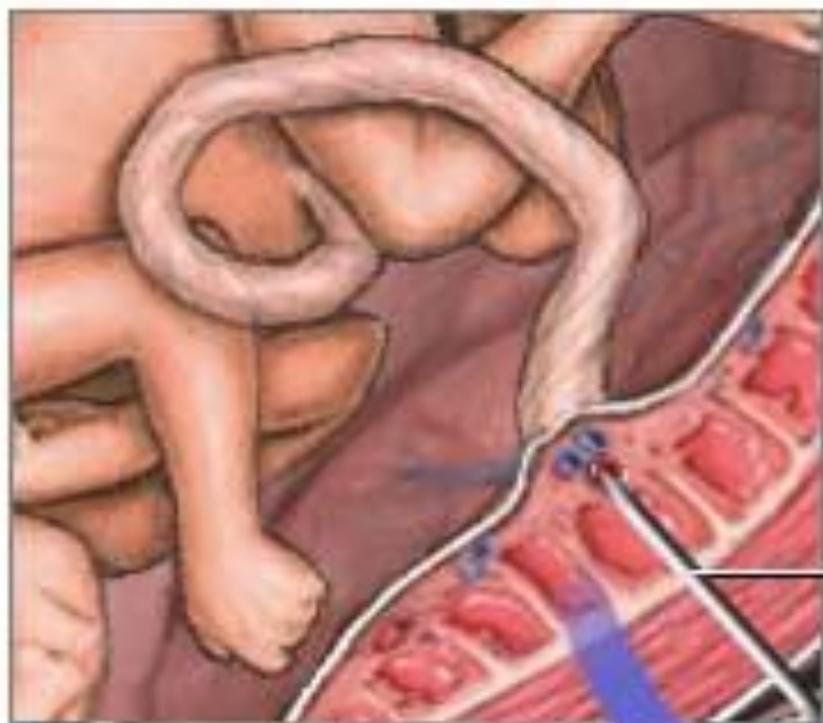
МАТКА
ПЛАЦЕНТА
ПЛОД

Плацентобиопсия

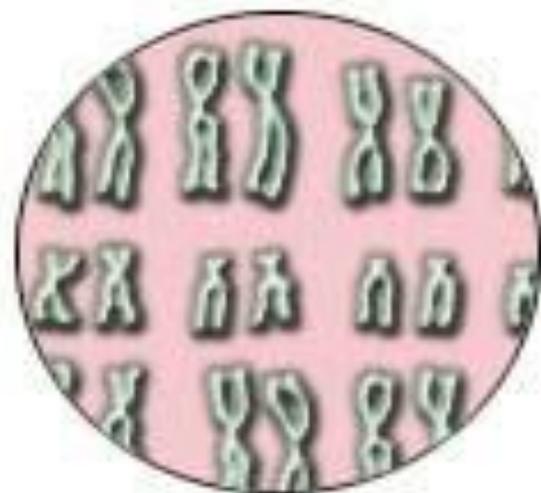


Кордоцентез

- Оптимальные сроки: 16 – 20 недель беременности
- Акушерские подходы: пункция пуповины.
- Возможные осложнения минимальные (инфицирование, выкидыши).
- Диапазон диагностических возможностей: такой же, как и при амниоцентезе.



Игла



Хромосомы

Образец пуповинной
крови плода





- **Современные технологии, помимо перечисленных выше методов, позволяют осуществлять биопсию кожи, мышц, печени плода для диагностики многих наследственных заболеваний. Риск прерывания беременности при применении инвазивных методов пренатальной диагностики составляет 1-2%.**
- **Дальнейшее развитие и распространение методов пренатальной диагностики наследственных заболеваний позволят значительно снизить частоту наследственной патологии новорожденных.**

