

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский
университет
им. академика И.П. Павлова»

Кафедра патофизиологии

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ.
МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ
НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ПАТОЛОГИИ.

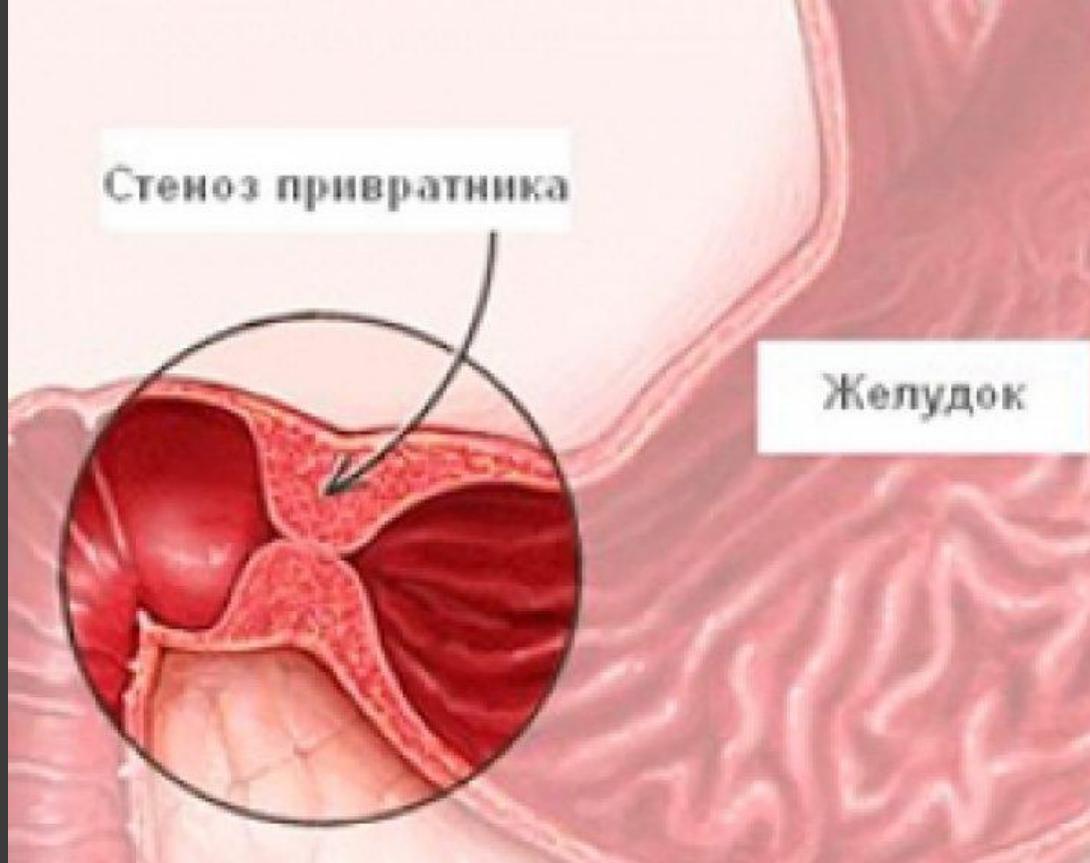
ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

- Известно, что вся наследственная патология определяется грузом мутаций, вновь возникающих и унаследованных из предыдущих поколений. **Эффекты мутационного процесса** для популяций человека выражаются в эволюционно-генетическом, медицинском и социальном аспектах
- Медицинские последствия мутационного груза - **повышенная потребность в медицинской помощи и сниженная продолжительность жизни больных.**

Аномалии	Примерная частота при рождении (на 1000)	Последствия		
		ранняя смертность, %	хроническое состояние, %	успешное лечение, %
Врожденные пороки развития (серьезные)	30	22	24	54
Хромосомные болезни	4	34	64	2
Генные болезни	10	58	31	11
Всего	44	31,3	29,2	39,5

- В домах-интернатах для детей-инвалидов средние расходы на 1 ребенка в месяц равны среднемесячной зарплате по стране.
- Тяжесть и прогрессиентность течения болезни создают, как показывают наблюдения, психологическую напряженность даже в очень дружных семьях.
- Необходимость профилактики наследственных болезней диктуется и **популяционными закономерностями** их распространения. При улучшении медицинской помощи больные будут не только дольше жить, что автоматически повышает число больных с наследственной патологией в популяции, но и передавать мутации следующим поколениям.





- Например, за последние 100 лет в Англии повысилась частота мутантного гена, обуславливающего врожденный стеноз привратника. Операция по рассечению мышцы привратника превратила эту аномалию из смертного приговора в рубец на брюшной стенке. Носители мутантного гена (после операции они уже не являются больными в строгом смысле) оставляют потомство, часть которого также имеет мутантный ген, а в популяции дополнительно возникают новые случаи заболевания в результате мутационного процесса.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Первичная профилактика

- Под первичной профилактикой понимают действия, которые должны предупредить зачатие больного ребенка; это планирование деторождения и улучшение среды обитания человека.

Планирование деторождения включает 3 основные позиции:

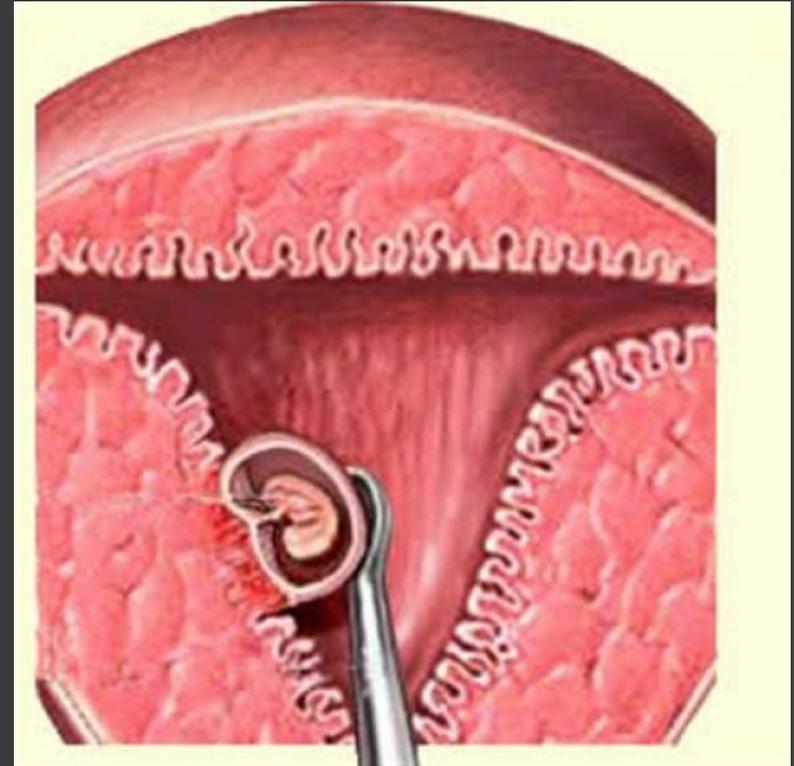
- оптимальный репродуктивный возраст, который для женщин составляет 21-35 лет (более ранние или поздние беременности увеличивают вероятность рождения ребенка с врожденной патологией и хромосомными болезнями) (см. рис. 5.29);
- отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии (при отсутствии надежных методов дородовой диагностики, лечения, адаптации и реабилитации больных);
- отказ от деторождения в браках с кровными родственниками и между двумя гетерозиготными носителями патологического гена.

- **Улучшение среды обитания человека на** предупреждение вновь возникающих мутаций путем жесткого контроля содержания мутагенов и тератогенов в окружающей среде. Важно для профилактики всей группы соматических генетических болезней (врожденные пороки развития, злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния и т.п.).



Вторичная профилактика

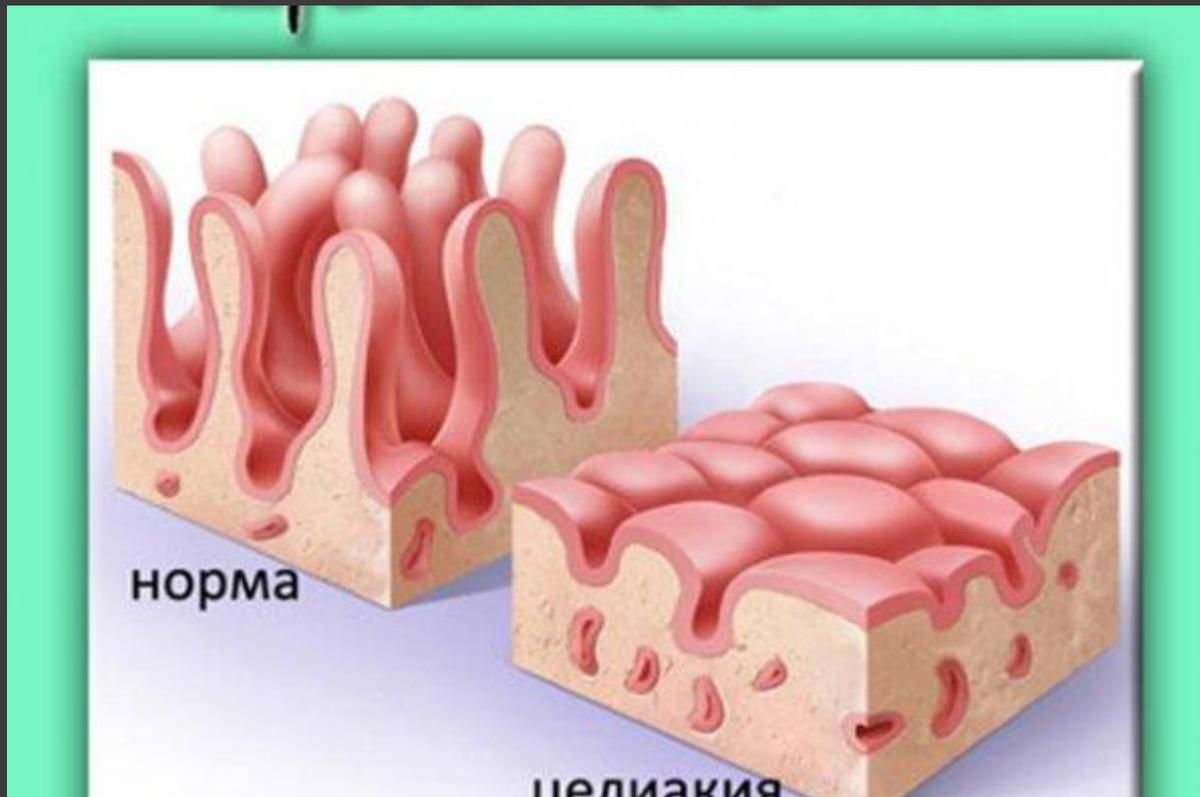
- Прерывание беременности при высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни. Прервать беременность можно только в установленные сроки и с согласия женщины. Основанием для элиминации эмбриона или плода является наследственная болезнь.
- Прерывание беременности - не самое лучшее решение, но пока это единственный метод для вторичной профилактики большинства тяжелых и смертельных генетических дефектов!!!!



Третичная профилактика

- Под третичной профилактикой наследственной патологии понимают коррекцию проявления патологических генотипов. Это можно назвать и нормокопированием, поскольку при патологическом генотипе стремятся получить нормальный фенотип.
- Проводится как при наследственных болезнях, так и (особенно часто) при болезнях с наследственной предрасположенностью. С ее помощью можно добиться полной нормализации функций или снижения выраженности патологического процесса.
- Предотвратить развитие наследственного заболевания (нормокопирование) можно внутриутробно или после рождения.
- Для некоторых наследственных заболеваний возможно внутриутробное лечение (например, при резус-несовместимости, некоторых ацидуриях, галактоземии).

- Галактоземия, фенилкетонурия, гипотиреоз и др. Например, целиакия проявляется с началом прикорма ребенка. В основе болезни лежит непереносимость глютена. Исключение этого белка из пищи полностью гарантирует избавление от тяжелой патологии ЖКТ.



Тип профилактической программы	Первичная цель	Вторичная цель
Преконцепционная	Снижение риска зачатия больного ребенка	Информированное решение о деторождении
Пренатальная	Выявление беременных с риском рождения больного ребенка в период возможного прерывания беременности	Диагноз пораженного плода, пренатальное или неонатальное лечение, прерывание беременности
Неонатальная	Выявление больных для раннего лечения	Лечение больных
Общая популяционная	Выявление факторов высокого риска	Ранняя диагностика и лечение широко распространенных болезней, оздоровление среды обитания

Профилактика и лечение наследственной патологии.

5 подходов.

Управление экспрессией генов

- Зная механизмы действия патологических генов, можно разрабатывать методы их фенотипической коррекции, другими словами, управлять пенетрантностью и экспрессивностью.
- Пример управления экспрессией генов-предупреждение последствий фенилкетонурии, галактоземии и врожденного гипотиреоза.
- Клиническая картина формируется в раннем постнатальном периоде, в связи с чем принцип третичной профилактики сравнительно простой. Болезнь должна быть диагностирована в течение нескольких дней после рождения, чтобы сразу применить профилактическое лечение, предупреждающее развитие патологического фенотипа (клинической картины). Нормокопирование диетическими (при фенилкетонурии, галактоземии) или лекарственными (при гипотиреозе) методами.

Прекоцепционная и перинатальная профилактика наследственных болезней (в течение нескольких месяцев до зачатия и до родов)

Гипофенилаланиновая диета для матери во время беременности уменьшает проявления фенилкетонурии в постнатальном периоде у ребенка.

Лечение женщин в течение 3-6 мес до зачатия и на протяжении первых месяцев беременности гипервитаминой (витамины С, Е, фолиевая кислота) диетой - вероятность развития у ребенка аномалий нервной трубки существенно уменьшается

Болезни	Лечение
Адреногенитальный синдром у девочек	Применение дексаметазона
Метилмалоновая ацидурия	Применение цианкобаламина (витамина В12♦)
Множественная недостаточность карбоксилазы	Введение биотина♦®
Аритмия у плода	Кардиотропные препараты
Аллоиммунная тромбоцитопения и другие формы болезней крови	Обменное переливание крови или тромбоцитарной массы плоду
Диафрагмальная грыжа, обструкция мочевых путей, тератомы, кисты легких	Операции на открытой или закрытой (аспирация иглой) матке



Генная инженерия на уровне зародышевых клеток

- Введение нормального аллеля в геном путем трансфекции, обратная мутация патологического аллеля, включение нормального гена в работу, если он блокирован, выключение мутантного гена.
- Генно-инженерная профилактика наследственных болезней на уровне зигот разработана пока слабо, хотя выбор способов синтеза генов и способов их доставки в клетки уже достаточно широк. Решение вопросов трансгеноза у человека сегодня упирается не только в генно-инженерные трудности, но и в этические проблемы.

Охрана окружающей среды

- ⦿ **Исключение мутагенных факторов** из среды обитания человека является методом популяционной профилактики наследственных болезней.
- ⦿ К охране среды обитания человека относится также **исключение** из нее **факторов, вызывающих экогенетические патологические реакции**. Например, для лиц с пигментной ксеродермой (гомозигот) надо исключить контакт с ультрафиолетовыми лучами, для лиц с недостаточностью ингибитора протеаз - с пылью, для носителей мутации порфиринового гена - с барбитуратами и т.д.