

## **Лекция 9. Медико-генетическое консультирование. Диагностика, профилактика и лечение наследственных заболеваний**

План:

1. Принципы клинической диагностики наследственных заболеваний.
2. Лабораторные методы диагностики наследственных болезней: цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические.
3. Виды профилактики наследственных болезней. Медико-генетическое консультирование как профилактика наследственных заболеваний. Перспективное и ретроспективное консультирование. Показания к медико-генетическому консультированию.
4. Методы пренатальной диагностики (УЗИ, амниоцентез, биопсия хориона, определение фетопротеина)
5. Неонатальный скрининг
6. Принципы лечения наследственных болезней

### *Мотивация учебной деятельности*

*Одной из главных задач медицинской генетики является профилактика наследственных болезней. В настоящее время появилась возможность предотвращать многие наследственные заболевания. Необходимо, чтобы каждый знал, чем он рискует и какими возможностями выбора располагает в отношении наследственной патологии.*

*По мере повышения биологических и генетических знаний у широких масс населения родители или молодые супружеские пары, еще не имеющие детей, все чаще обращаются в медико-генетическую консультацию. Среднему медицинскому персоналу в этой связи отводится немаловажная роль в плане ознакомления населения с возможностью проведения дородового консультирования.*

*Однако это небольшая часть того, что могут реально осуществлять медицинские сестры, работающие в женских консультациях, на педиатрических участках или в других структурах здравоохранения. Так, пропаганда здорового образа жизни актуальна не только во время беременности, но и на всех этапах жизнедеятельности человека, начиная с детского возраста. Знания о том, что курение и употребление алкоголя матерью или отцом будущего ребенка повышает вероятность рождения младенца с врожденной патологией, должны пропагандироваться среди детского и взрослого населения. Средний медицинский персонал также должен быть непримиримым борцом за чистоту среды обитания человека. Загрязнения воды, воздуха, пищевых продуктов веществами, обладающими мутагенным или канцерогенным действием (вызывающими возникновение мутаций), может способствовать появлению наследственных заболеваний.*

*Поэтому средний медицинский персонал должен принять активное участие в реализации одной из задач медицинской генетики - профилактике врожденной и наследственной патологии.*

### **1 Принципы клинической диагностики наследственных заболеваний**

Раздел диагностики - один из самых важных и сложных в наследственной патологии. Сложность обусловлена тем, что наследственных болезней очень много, клиническая картина каждой формы разнообразна, имеется много сходных симптомов при разных болезнях. Даже в пределах каждой специальности наследственные заболевания многочисленны и многообразны: в неврологии - свыше 300 наследственных болезней, в дерматологии - свыше 250, в офтальмологии - свыше 250. К тому же большинство форм наследственных болезней встречается крайне редко (1 на 100 000 и реже), и врач в своей практике мало или совсем не встречает таких пациентов. Врачу не под силу владеть всем запасом знаний, необходимых для

диагностики редких наследственных болезней, даже в рамках его специальности. Следовательно, он должен знать общие принципы диагностики наследственных болезней. Они позволят ему заподозрить наследственную болезнь у пациента и провести «прицельное» обследование.

## **2 Лабораторные методы диагностики наследственных болезней: цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические**

Лабораторная диагностика наследственных болезней развивалась параллельно с пониманием генетической этиологии болезней и их патогенеза. Так, например, биохимическая диагностика алкаптонурии была осуществлена 100 лет назад; в 30-х годах XX века была открыта простая реакция для диагностики фенилкетонурии (зеленая окраска в реакции мочи с хлоридом железа).

Лабораторная диагностика наследственных болезней может быть направлена на идентификацию одной из трех «ступеней»: этиологии, первичного звена патогенеза, вторичных изменений патогенеза.

*Первая ступень* - этиология болезни, т.е. характеристика генотипа, а точнее - выявление конкретной мутации у обследуемого индивида. Это могут быть генные, хромосомные или геномные мутации. Генные мутации выявляются молекулярно-биологическими методами, хромосомные и геномные - цитогенетическими.

*Вторая ступень* - выявление первичного продукта патологического гена, т.е. первой ступени патогенеза. Для его регистрации применяют точные биохимические, иммунологические или иммуноферментные методы.

*Третья ступень* - регистрация специфических метаболитов измененного обмена, возникающих в процессе реализации мутантного первичного продукта или его отсутствия. Эта ступень выполняется на уровне клеток или жидкостей (кровь, секрет, моча) с использованием биохимических, иммунологических, цитологических методов.

### **2.1. Цитогенетические методы**

Суть цитогенетических методов, при всем разнообразии отдельных этапов, заключается в микроскопическом анализе хромосом, позволяющем выявить числовые и структурные изменения хромосомного набора (кариотипа), так называемые хромосомные и геномные мутации.

Очень важным моментом для анализа хромосом является их окрашивание. Методы окраски хромосом, дающие достаточно полное представление о кариотипе, появились в 70-х гг. нашего столетия - это методы дифференциального окрашивания хромосом. Большое практическое значение этих методов состоит в том, что дифференциальная окраска позволяет идентифицировать все хромосомы человека, благодаря специфическому линейному рисунку - продольной окрашиваемости для каждой хромосомы в соответствии с типом окраски. На практике наибольшее применение получили методы дифференциальной окраски красителем Гимза (G-окраска) и флюоресцирующим красителем акрихином или акрихин-пиритом (Q-окраска) (рис. 7.3).

Цитогенетические методы сразу же нашли практическое применение в диагностике хромосомных болезней. Клиническая картина при хромосомных синдромах достаточно специфична, но есть и стертые формы, трудные для клинической диагностики. Их невозможно клинически дифференцировать. В этих ситуациях определяющей является цитогенетическая диагностика. Так, например, на консультацию по поводу бесплодия обратились супруги (23-24 лет), живущие в браке 3 года. Жена в течение 3 лет наблюдалась в женской консультации по поводу бесплодия и получала все это время достаточно интенсивную терапию. При этом муж не был обследован. При осмотре мужа врачом-генетиком был заподозрен синдром Клайнфельтера (высокий рост, скудное оволосение по женскому типу, избыточное развитие молочных желез, недоразвитие одного яичка). При цитогенетическом исследовании кариотипа

подтвержден диагноз синдрома Клайфельтера. Его хромосомный набор - 47,XXY. Эта хромосомная патология и явилась причиной бесплодия.

Например, в консультацию обратилась супружеская пара по поводу привычного невынашивания беременности. Из анамнеза: пять самопроизвольных выкидышей на сроке до 8 недель, клиническое обследование супругов не выявило особенностей. При цитогенетическом обследовании выявлено, что кариотип мужа нормальный (46, XY), а у жены - 45,XX,t(13;14), т.е. выявлена транслокация. При такой транслокации нет изменений у носительницы, но в мейозе у нее образуются аномальные гаметы.

## 2.2. Биохимические методы

Биохимическое обследование пациента позволяет идентифицировать любые метаболиты, специфические для той наследственной болезни, с подозрением на которую он был направлен.

В биохимической диагностике наследственных болезней используются как классические биохимические методы (электрофорез, хроматография, спектроскопия), так и современные высокоточные технологии, такие как жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитно-резонансная спектрометрия, бомбардировка быстрыми нейтронами.

«Объектами» биохимической диагностики являются биологические жидкости: моча, пот, плазма и сыворотка крови, эритроциты, лейкоциты, культуры фибробластов, лимфоцитов.

Практически во всех случаях биохимическая диагностика начинается с *просеивающего* подхода, в котором выделяют два уровня: первичный и уточняющий. Каждый из этих уровней может быть более или менее полным в зависимости от оснащённости лаборатории.

Основная цель первичного уровня диагностики заключается в том, чтобы исключить здоровых индивидов из дальнейшего обследования. Различают два вида программ первичной биохимической диагностики: *массовые* и *селективные*. На первом этапе в таких программах используются моча и кровь.

Существуют *массовые просеивающие программы* диагностики среди новорожденных фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза, врожденной гиперплазии надпочечников, муковисцидоза, галактоземии. Биологическим материалом для диагностики является кровь. Высушенные капли капиллярной крови новорожденных на хроматографической или фильтровальной бумаге пересылают из родильных домов в лабораторию (можно по почте). Материал должен поступить в лабораторию в течение двух-трех дней после взятия пробы.

*Селективные диагностические программы* предусматривают проверку биохимических аномалий обмена (моча, кровь) у пациентов, у которых подозреваются генные наследственные болезни. Фактически такие программы должны «функционировать» в каждой большой больнице. Показания для их применения достаточно широкие, стоимость каждого анализа невысокая.

В селективных программах могут использоваться простые качественные реакции (например, тест с хлоридом железа для выявления фенилкетонурии или с динитрофенилгидрозином для выявления кетокилот) или более точные методы, позволяющие обнаруживать большие группы отклонений. Например, с помощью тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать наследственные нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Газовая хроматография применяется для выявления наследственных болезней обмена органических кислот. С помощью электрофореза гемоглобинов диагностируется вся группа гемоглобинопатий.

## 2.3. Молекулярно-генетические методы

Успехи, достигнутые в последние годы в молекулярной биологии, биофизике, биохимии, медицинской генетике и смежных областях, привели к созданию и внедрению в практическую медицину молекулярно-генетических методов исследования генома человека, в

частности для диагностики целого ряда наследственных и широко распространенных заболеваний.

*ДНК-диагностика* предполагает непосредственное выявление мутации в исследуемом гене. Она обладает высокой точностью. Для анализа требуется только образец ДНК обследуемого лица.

Исходным материалом для проведения ДНК-диагностики заболеваний, обусловленных мутациями ядерных генов, могут служить любые клетки организма, содержащие ядро. Обычно для этих целей используются лейкоциты, выделяемые из 5-20 мл периферической крови.

### **3 Виды профилактики наследственных болезней. Медико-генетическое консультирование как профилактика наследственных заболеваний. Перспективное и ретроспективное консультирование. Показания к медико-генетическому консультированию**

Наследственные заболевания длительно и тяжело протекающие с умственным недоразвитием и ранней смертью ребенка в семье - это настоящее несчастье. С уменьшением числа детей в семьях особенно обостряется вопрос о рождении только здорового ребенка.

Около трети всей детской смертности в развитых странах обусловлено наследственными болезнями и врожденными пороками развития. Как правило, наследственные болезни имеют хроническое течение. Больные с наследственной патологией нуждаются в ранней и постоянной медицинской помощи. В этой связи перед индивидуумом, семьей и обществом возникает целый ряд моральных, экономических, социальных и правовых проблем.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в понимании этиологии и патогенеза многих наследственных и врожденных заболеваний, достижения в лечении этих заболеваний еще не очень впечатляющие.

Вот почему профилактика наследственных болезней должна занимать определяющее место в работе медицинского персонала и в организации здравоохранения.

Профилактика – это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и развития наследственных и врожденных болезней.

Профилактика или предупреждение наследственных заболеваний может быть первичной, вторичной и третичной.

*Первичная профилактика* - это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение зачатия больного ребенка. Реализуется планированием деторождения и улучшением среды обитания человека. Планирование деторождения состоит из:

1) определения оптимального репродуктивного возраста женщины в пределах 21-35 лет (более ранние и более поздние беременности увеличивают риск рождения ребенка с врожденной аномалией);

2) отказа от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии;

3) отказа от деторождения в близкородственных браках с кровными родственниками, гетерозиготных носителей патологического гена.

Улучшение среды обитания осуществляется специальными учреждениями в виде жесткого контроля содержания мутагенов и тератогенов в воздухе, почве, воде, продуктах питания и лекарственных средствах. Эти меры направлены на предупреждение вновь возникающих мутаций.

*Вторичная профилактика* осуществляется за счет прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания у плода или установлению диагноза пренатально. Прерывание может происходить только с согласия женщины в установленные сроки. Основанием для элиминации эмбриона или плода является наследственная болезнь.

Прерывание беременности - решение явно не самое лучшее, но в настоящее время единственно пригодное при большинстве тяжелых и смертельных генетических дефектов.

*Третичная профилактика* наследственных болезней направлена на предотвращение развития заболевания у родившегося ребенка или его тяжелых проявлений. Эту форму профилактики можно назвать нормокопированием, т.е. развитие здорового ребенка с патологическим генотипом. Третичная профилактика некоторых форм наследственной патологии может совпадать с лечебными мероприятиями в общемедицинском смысле.

Предотвращение развития наследственного заболевания (нормокопирование) включает в себя комплекс лечебных мероприятий, которые можно осуществлять внутриутробно или после рождения.

Для некоторых наследственных заболеваний (например - резус-несовместимость, некоторые ацидурии, галактоземия) возможно внутриутробное лечение.

Наиболее широко предотвращение развития заболевания используется в настоящее время для коррекции (лечения) после рождения больного. Типичным примером третичной профилактики могут быть фенилкетонурия, гипотиреоз. Можно еще назвать целиакию - заболевание, которое развивается в начале прикорма ребенка манной кашей. У таких детей имеется непереносимость злакового белка глютена. Исключение таких белков из пищи полностью гарантирует ребенка от тяжелой патологии желудочно-кишечного тракта.

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В настоящее время в практическом здравоохранении в России программы профилактики врожденной и наследственной патологии реализуются в *медико-генетическом консультировании, пренатальной диагностике, неонатальном скрининге на наследственные болезни обмена.*

Главную роль по снижению груза наследственной патологии в семьях играет медико-генетическое консультирование.

**Медико-генетическое консультирование** представляет собой специализированную помощь и является в настоящее время основным наиболее распространенным методом профилактики врожденной и наследственной патологии. Генетическое консультирование – врачебная деятельность, направленная на предупреждение рождения ребенка с наследственной патологией на основе уточненного диагноза, а также консультирования по вопросам дальнейшего планирования семьи.

Главная цель генетического консультирования - предупреждение рождения больных детей.

Задачами медико-генетического консультирования являются:

- 1) диагностика наследственного заболевания;
- 2) выяснение характера заболевания;
- 3) расчет повторного генетического риска;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) направление пациентов в специализированные медицинские учреждения для лечения, реабилитации.

В 1917 году в Мюнхене было разработано специальное обращение к лицам, вступающим в брак. В нем говорилось:

*«Вам предстоит в ближайшее время вступить в брак; в связи с этим Вам важно иметь в виду следующее... То, кто заключает брак, не разузнав, здоров он или болен, берет на себя большую ответственность перед своим супругом и перед потомством. Каждый обязан, прежде чем вступить в брак, получить свидетельство компетентного врача. Если имеется какая-либо болезнь, то необходимо спросить врача, не помешает ли она браку. Если она мешает, то долг чести каждого сообщить об этом жениху или невесте, чтобы он решил, надо ли на таких условиях заключать брак. Тот, кто вступает в брак, не сообщив жениху или невесте о своей болезни, делает преступление по отношению к своей семье. Каждый*

*вступающий в брак должен получить свидетельство о здоровье своего партнера; это будет не недоверием к нему, но лишь необходимой предосторожностью, которая сможет предупредить большое несчастье».*

Чаще всего за консультацией в МГЦ обращаются семьи, в которых уже есть один или несколько больных детей с наследственным или врожденным заболеванием и родителей беспокоит вопрос дальнейшего деторождения. Другая группа включает семьи, где болен один из супругов, и родителей интересует прогноз здоровья будущих детей. К третьей группе относятся семьи практически здоровых детей, у которых по линии одного или обоих родителей имеются родственники с наследственной патологией. В четвертую группу входят родители, желающие узнать, какова судьба здоровых братьев и сестер больного ребенка (не возникнет ли аналогичное заболевание у них в дальнейшем, а также у их детей).

Консультации по прогнозу состояния здоровья потомства можно разделить на две группы:

1) проспективное консультирование - то есть консультирование супружеских пар до рождения ребенка или молодых людей до вступления в брак. Такие консультации проводятся при наличии кровного родства между супругами, при неблагоприятном семейном анамнезе, при воздействии вредных средовых факторов на кого-либо из супругов (профессиональные вредности, лечебное облучение, тяжелые инфекции и др.);

2) ретроспективное консультирование - это консультирование семей, в которых уже имеется больной ребенок, относительно здоровья будущих детей.

В штат медицинского персонала областных МГЦ кроме врача-генетика (педиатра) введены должности врача акушера-гинеколога, врача ультразвуковой диагностики, биохимика-генетика, врача лаборанта - цитогенетика и др.

Средний медицинский персонал (медицинские сестры, фельдшера-акушерки, фельдшера-лаборанты) обеспечивают работу врачей, участвуют во врачебном приеме, проводят забор и подготовку материала для цитогенетического и биохимического исследования, ведут медицинскую документацию.

Минимальный перечень лабораторных исследований, выполняемый в областных МГЦ, включает:

- определение полового хроматина,
- кариотипирование с использованием культуры лимфоцитов периферической крови, амниоцитов, клеток хориона и плаценты,
- иммуноферментное определение в сыворотке крови альфа-фетопротеина и хориогонина.

МГК включает 4 этапа: диагностику, прогнозирование, заключение и совет.

*Диагностика.* Консультирование начинается с уточнения диагноза наследственной болезни. Для этого используются клинико-генеалогический, цитогенетический, молекулярно-генетические методы, анализы сцепления генов, биохимические, иммунологические методы.

*Прогнозирование* для потомства определяют после установления диагноза. Прогноз основывается на теоретических расчетах с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики, или на данных таблицы эмпирического риска.

*Заключение МГК и совет родителям.* Заключение врача-генетика обязательно должно быть письменным, необходимо устно в доступной форме объяснить смысл генетического риска и помочь семье принять решение.

При беседе с пациентами необходимо учитывать уровень их образования, социальное и экономическое положение семьи, взаимоотношения супругов. Изложение сведений о риске должно быть индивидуальным.

Генетический риск до 5% расценивается как низкий и не является противопоказанием к продолжению деторождения.

Риск от 6 до 20% принято считать средним. В этом случае рекомендации относительно планирования дальнейших беременностей зависят от тяжести наследственного или врожденного заболевания и возможности его пренатальной диагностики.

Генетический риск свыше 20% относится к категории высокого риска, и при отсутствии методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в

данной семье не рекомендуется.

Чем тяжелее наследственная болезнь, тем настоятельнее врач должен рекомендовать отказаться от деторождения. В любом случае принятие решения о деторождении остается за семьей.

Организационная система МГК в стране. В соответствии с приказом Минздрава РФ от 30.12.93 № 316 в России функционирует 85 МГК, функционирующих как звено существующей системы медицинской помощи населению.

#### Эффективность МГК.

Критерием эффективности МГК является снижение груза патологической наследственности, а результатом работы отдельной консультации – изменение поведения супругов, принятие правильного решения по вопросам планирования семьи, лечение и прогноз в отношении здоровья больного. При широком внедрении МГК могут быть достигнуты некоторое уменьшение частоты наследственных болезней, а также снижение смертности. При расчетах выяснено, что из каждых 100 проконсультированных семей в 3-5 не рождаются больные дети.

Кабинеты МГК должны быть организованы во всех областных и крупных городских больницах. Например, всем семьям, где родились дети с врожденной и наследственной патологией (их около 5 %), требуется медико-генетическая помощь. Следовательно, в России при расчетном числе 1700000 родов в год таких семей будет 70000. В МГК нуждаются женщины старше 35 лет, решившие родить ребенка. В год в России рождает более 70000 женщин старше 35 лет.

### **4 Методы пренатальной диагностики (УЗИ, амниоцентез, биопсия хориона, определение фетопротеина)**

Пренатальная (дородовая) диагностика наследственных болезней – это комплексная быстро развивающаяся область медицины, использующая УЗИ, оперативную технику и лабораторную технику.

Эффективность медико-генетического консультирования значительно повышается с применением современных методов дородовой диагностики, которые не только позволяют определить заболевание задолго до рождения ребенка, но и прервать беременность при поражении плода в I или во II триместрах.

Прогноз потомства, осуществляемый в медико-генетической консультации, является вероятностным и не позволяет ответить однозначно, завершится ли данная беременность рождением здорового или больного ребенка. Своевременное прерывание беременности необходимо при таких наследственных болезнях и врожденных пороках, лечение которых на современном этапе не дает должных результатов или при которых изменения в организме, возникшие в период внутриутробного развития, необратимы (болезни накопления, ахондроплазия, анэнцефалия и др.).

Основными показаниями для проведения пренатальной (дородовой) диагностики являются:

- 1) наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;
- 2) возраст будущей матери старше 35 лет, отца - старше 40 лет;
- 3) наличие в семье заболевания, сцепленного с полом;
- 4) беременные, имеющие в анамнезе спонтанные аборт, мертворождения неясного генеза, детей с множественными врожденными пороками развития и с хромосомной патологией;
- 5) наличие структурных перестроек хромосом (особенно транслокаций и инверсий) у одного из родителей;
- 6) гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при аутосомно-рецессивных заболеваниях;
- 7) беременные из зоны повышенного радиационного фона, с тератогенным воздействием и др.

Методы пренатальной диагностики можно разделить на:

- Неинвазивные – без вмешательства внутри организма:
  - УЗИ плода;
  - определение биохимических и иммунохимических маркеров (АФП, ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины, амниотической жидкости плода),
  - Электрокардиография плода.
- Инвазивные – вмешательство внутри организма:
  - биопсия хориона и плаценты;
  - кордоцентез (взятие крови из пуповины),
  - амниоцентез (взятие околоплодной жидкости),
  - фетоскопия (введение зонда и осмотр плода).

Для каждого метода есть показания и противопоказания, разрешающие возможности и осложнения. Выбор метода и вся тактика пренатальной диагностики должны быть строго индивидуализированы в соответствии с конкретной ситуацией в семье и состоянием беременной.

*Неинвазивные методы* – это методы обследования плода без оперативного вмешательства.

**Метод УЗИ** является практически безопасным, как для плода, так и для организма матери. В настоящее время ограничений к применению исследования нет.

Общепринятым считается 3-кратное ультразвуковое исследование при нормально протекающей беременности - в сроках:

- 10 -14 недель;
- 20 -24 недели;
- 30 -34 недели.

Любое осложнение в течение беременности можно считать дополнительным показанием к рациональному УЗИ с учетом клинической ситуации.

С помощью ультразвукового исследования можно диагностировать грубые пороки мозга (анэнцефалию, гидроцефалию, черепно- и спинномозговые грыжи, микроцефалии); пороки конечностей (отсутствие конечности или ее части системные скелетные дисплазии); пороки почек (агенезию или гипоплазию почек, гидронефроз, поликистоз), атрезии желудочно-кишечного тракта, пуповинные и диафрагмальные грыжи, некоторые врожденные пороки сердца.

Если у плода при ультразвуковом исследовании выявляется несовместимый с жизнью порок развития, то беременность прерывают.

### **Фетальные маркеры**

Весьма эффективным подходом к формированию группы высокого генетического риска является использование материнского сывороточного скрининга на альфа-фетопротеин (*AFP* или АФП), хорио-нический гонадотропин (ХГЧ), неконъюгированный эстриол (мЕЗ) и ассоциированный с беременностью белок А плазмы (*PAPPA - pregnancy-associated plasma protein A*).

Для каждого определенного срока беременности характерны определенные концентрации данных веществ в сыворотке крови беременной и их постоянные соотношения. Мониторинг беременной на предмет специфического изменения соотношения сывороточных маркеров может указать на хромосомное заболевание, пороки развития нервной трубки или внутренних органов плода либо на осложненное течение беременности.

АФП -кислый гликопротеид продуцируется печенью эмбриона и плода. Оптимальным сроком определения АФП в сыворотке крови матери является 15-16-я неделя беременности. При выявлении изменений в уровне данного гликопротеида повторное исследование проводят через 2-3 недели.

Снижение концентрации АФП отмечается при хромосомной патологии (синдром Дауна в 20 % случаев, Эдвардса и др.).

Уровень АФП повышается при аномалиях развития плода: *спинномозговые грыжи, анэнцефалия, гидроцефалия, врожденный нефроз, спонтанная внутриутробная гибель плода, при угрозах выкидыша, атрезиях пищевода и двенадцатиперстной кишки и др.*

Медицинских противопоказаний для определения концентрации АФП нет.

Определение уровня хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови будущей матери повышает эффективность просеивающей диагностики болезни Дауна путем анализа АФП. Его концентрации при заболевании повышена в 2 раза и более.

*Инвазивные методы:*

**1. Биопсия хориона.** Ее проводят обычно на 7-9-й неделе беременности. При выявлении наследственного заболевания у плода беременность прерывают в первом триместре. Недостатком данного метода является сравнительно более высокая частота выкидышей после взятия биопсии ворсин хориона.

Различают щипцовую и аспирационную биопсию хориона. Щипцовая биопсия хориона производится путем трансцервикального введения специальных биопсийных щипцов. Аспирационная биопсия хориона (АБХ) производится путем вакуумного отсасывания в шприц ворсин хориона. В настоящее время преимущественно используется АБХ, в связи с большим объемом получаемого биологического материала и меньшим процентом осложнений.

**2. Амниоцентез** - пункция амниотической полости с целью аспирации амниотической жидкости (под контролем ультразвукового исследования). Рекомендуемые сроки проведения - 15-18 недель, ранний амниоцентез проводят в 12-15 недель.

Амниоцентез (АЦ) производится трансабдоминальным или трансвагинальным путем (пунктируется передний свод влагалища).

Производят пункцию амниона и извлекают шприцем около 10-15 мл жидкости (для раннего амниоцентеза берут 1-2 мл околоплодной жидкости).

Необходимо помнить, что при проведении амниоцентеза возможны осложнения со стороны плода или матери. Наиболее серьезное - гибель плода вследствие разрыва плодного пузыря с последующим спонтанным абортom. Очень редкое - инфицирование полости матки, приводящее к амниониту и выкидышу. Поскольку амниоцентез представляет хотя и небольшую, но все-таки операцию, для его проведения необходимо получить согласие женщины.

Риск осложнений при проведении амниоцентеза не превышает 0,5-1 % и практически не зависит от срока беременности.

Диагностическая ценность амниоцентеза состоит в простоте выполнения манипуляции и широте спектра диагностических возможностей. Неудобство применения амниоцентеза для целей цитогенетической диагностики состоит в длительности и сложности культивирования клеток амниотической жидкости. Несмотря на это, амниоцентез остается одной из самых распространенных диагностических процедур в большинстве пренатальных диагностических центров.

**3. Кордоцентез** - пункция вены пуповины с целью получения плодной крови - в настоящее время является наиболее актуальным методом пренатальной диагностики, поскольку кровь плода является наиболее богатным и информативным биологическим материалом.

Применяют для диагностики хромосомных болезней, наследственных болезней крови, иммунодефицитов, внутриутробных инфекциях.

Кордоцентез применяется с 18-й по 24-ю недели беременности, однако при наличии УЗ-сканеров с высокой разрешающей способностью кордоцентез можно выполнять с 12-й недели.

Риск осложнений после кордоцентеза колеблется от 1,5 до 2,5 %. Основным осложнением является продолжительное кровотечение из прокола вены пуповины, вследствие чего развивается внутриутробная анемия и гипоксия плода, что в ряде случаев может приводить к его гибели. В различные сроки беременности допускается аспирация от 0,5 до 5 мл крови плода.

**4. Фетоскопия (амниоскопия)** - это метод визуального наблюдения плода в полости матки через эластический зонд, оснащенный оптической системой. Оптимальный срок исследования - 18-22-я неделя беременности. Этот метод применяется для диагностики видимых врожденных пороков конечностей, лица (расщелины), ахондроплазии, а также для

выявления ихтиоза, буллезного эпидермолиза путем биопсии кожи плода.  
Методы дородовой диагностики с каждым годом совершенствуются.

## 5 Неонатальный скрининг

*Неонатальный скрининг* — это обязательное обследование детей, которое проводится сразу после рождения. Основная задача скрининга или просеивающих программ заключается в раннем выявлении заболеваний на доклинической стадии, когда их терапия может оказаться особенно эффективной. Данное обследование позволяет „поймать“ заболевание на начальной стадии и назначить своевременное лечение.

Для раннего выявления наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний с установленным метаболическим дефектом разработана программа массового скрининга новорожденных. Критериями отбора для включения патологии в программу массового биохимического скрининга являются:

- высокая частота встречаемости в популяции (не менее 1:20000),
- тяжесть поражения с необратимыми последствиями,
- выявление биохимических маркеров до начала клинических проявлений;
- возможность эффективного лечения.

В настоящее время обязательный массовый скрининг проводят на фенилкетонурию, врожденный гипотериоз, галактоземию, врожденную дисфункцию коры надпочечников и муковисцидоз. Для этого из пятки новорожденного на 3-4-й день жизни берут кровь и пропитывают ею с двух сторон специальные тест-полоски. Образец с высушенной кровью отправляют по почте в специализированные генетические лаборатории.

При выписке из родильного дома мать получает на руки документ, в котором, наряду с данными о течении родов и параметрах новорожденного, указывается информация о скрининге. Семью извещают о результатах обследования только при выявлении патологии для проведения уточняющей диагностики и скорейшего назначения терапии.

Таким образом, нужно еще раз напомнить, что МГК сталкивается не только с медицинскими, но и с этическими проблемами. В родословной людей, являющихся гордостью человечества, нередко обнаруживается отягощенность по эпилепсии, шизофрении и другим психическим заболеваниям. Известны случаи таких заболеваний у выдающихся людей: Ван Гога, Достоевского, Ньютона, Ницше и др.

Рассказывают такую историю. На научном собрании специалистов по медико-генетическому консультированию был задан вопрос: «Представьте себе, коллеги, что к вам на прием пришла женщина, ей уже больше 40 лет, предыдущие беременности были неудачными, муж - хронический алкоголик. Как вы оцените риск?». Реакция аудитории была однозначной – беременность желательно прервать. К счастью, эта женщина жила в том веке, когда еще не было медико-генетического консультирования. Ребенок родился. Это был Бетховен.

*Периконцепционная (до зачатия) профилактика* - это комплекс мероприятий для обеспечения оптимальных условий для созревания зародышевых клеток, образования зиготы. Такая профилактика возможна, когда супруги планируют рождение ребенка:

- Беременность не должна быть случайной, она должна планироваться;
- За 3-4 месяца до зачатия супруги должны пройти медицинское обследование для выявления и лечения андрологической, гинекологической, психической, соматической и инфекционной патологии;
- За 2-3 месяца до зачатия супругам рекомендуют прием поливитаминов и фолиевой кислоты, а также соблюдение сбалансированного питания. При этом у супруги такое лечение должно продолжаться в течение первого триместра беременности, а у супруга – прекращается после зачатия;
- Желательно соблюдать сбалансированное питание, здоровый образ жизни, отказ от вредных привычек.

Курение и употребление алкоголя отцом или матерью повышают вероятность рождения младенца с врожденной патологией. При наступлении беременности женщина проходит обследование по программе пренатальной диагностики.

## **6 Принципы лечения больных с наследственной патологией**

а) *Симптоматическое лечение* часто становится единственно возможным. Например, муковисцидоз лечится разными способами в зависимости от симптоматики. При наличии симптомов заболевания поджелудочной железы назначают ферментные препараты (панзинорм, фестал, мезим-форте), при изменении печени - эссенциале, метионин, холин и др. Нарушения дыхательной функции наиболее сложно поддаются лечению. Для этого применяются бронхоспазмолитики и муколитические препараты. Для борьбы с инфекционными осложнениями используется противовоспалительная терапия. Широко используется массаж, физиотерапевтические процедуры, ингаляция, лечебная гимнастика.

б) *Патогенетическое лечение* основано на определении образования аномального белка или нормального белка вырабатывается мало. За этим следует нарушение цепи обмена веществ и образования конечного продукта. Лечение можно проводить на разных этапах патологического процесса. Если ген не работает, то необходима заместительная терапия, т.е. возместить его продукт; если ген производит не то, что нужно и образуются токсические продукты, то необходимо их удалить и возместить основную функцию; если ген производит много продукта, то избыток его удаляют.

в) *Этиологическое лечение* помогает устранить причину болезни и полностью излечить больного. При этом применяется генная терапия путем переноса генов в клетки вне организма (in vitro) либо прямой трансгенез клеток в организме. Это лечение очень сложно и не всегда получается желательный эффект. Но в некоторых случаях удается продлить жизнь больному, нормализовать соматическое развитие.

г) *Хирургическое лечение*. Зачастую необходимость хирургической коррекции возникает сразу после рождения ребенка (стенозы и атрезии пищевода, атрезии ануса, птеригиум на шее). Трансплантация органов и тканей в последнее время широко применяется для лечения наследственных болезней. Пластическая хирургия часто используется для лечения врожденных аномалий развития у детей и взрослых. Оперируются катаракта и глаукома.

**Тестовые задания для закрепления и контроля знаний по теме  
«Медико-генетическое консультирование.  
Диагностика, профилактика и лечение наследственных заболеваний»**

Выберите один или несколько правильных ответов

1. Пренатальная диагностика - это
  - а) комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания у ребенка;
  - б) мероприятия по предотвращению беременности при высоком риске рождения больного ребенка;
  - в) диагностика болезни у эмбриона или плода;
  - г) оценка риска развития заболевания у будущего ребенка;
  - д) диагностика гетерозиготного носительства рецессивных патологических генов у беременной.
2. Перечислите неинвазивные методы пренатальной диагностики.
  - а) фетоскопия;
  - б) УЗИ;
  - в) хорионбиопсия;
  - г) анализ ХГЧ в сыворотке беременной;
  - д) кордоцентез.
3. При каких наследственных заболеваниях используется третичная профилактика?
  - а) фенилкетонурия;
  - б) врожденный гипотиреоз;
  - в) хорей Гентингтона;
  - г) альбинизм.
4. К категории высокого генетического риска относятся следующие показатели:
  - а) 100 %;
  - б) 5-10 %;
  - в) 10-20 %;
  - г) 20-25 %.
5. Укажите сроки беременности, в которые проводится амниоцентез
  - а) 7-8 недель;
  - б) 11-12 недель;
  - в) 16-18 недель;
  - г) 24-26 недель.
6. В какие сроки проводится кордоцентез?
  - а) 5-8 недель;
  - б) 9-11 недель;
  - в) 16-18 недель;
  - г) 20-22 недель.
7. Первичная профилактика это
  - а) комплекс мероприятий, направленных на предупреждение рождения или зачатия детей с наследственными болезнями;
  - б) комплекс мероприятий, направленных на предотвращение развития унаследованного заболевания;
  - в) фенотипическая коррекция дефекта.
8. Когда проводится взятие крови у новорожденного для просеивающей диагностики фенилкетонурии?
  - а) в процессе родов;
  - б) на 7-10-й день жизни;
  - в) на 3-5-й день жизни.

**Эталоны ответов на тестовые задания для закрепления и контроля знаний по теме  
«Медико-генетическое консультирование. Диагностика, профилактика и лечение  
наследственных заболеваний»**

1. в
2. б, г
3. а, б
4. г
5. в
6. г
7. а
8. в