

Генетика человека

Лекция 13.

Диагностика наследственной патологии

Ловинская Анна Владимировна,

PhD, кафедра молекулярной
биологии и генетики

Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование - основной метод профилактики врожденной и наследственной патологии.

Задачи медико-генетической консультации:

1. Установление диагноза наследственной патологии (клинико-генеалогический, цитогенетический и молекулярно-генетический методы, анализы сцепления генов методами генетики соматических клеток и др.).
2. Пренатальная диагностика наследственных заболеваний (ультразвуковыми, цитогенетическими, биохимическими и др. методами).
3. Определение типа наследования заболевания.
4. Оценка величины риска рождения больного ребенка.
5. Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

Пренатальная диагностика

Цель пренатальной (дородовой) диагностики – выявление на этапе внутриутробного развития человека имеющейся генетической патологии или генетической предрасположенности к возникновению в будущем заболеваний.

Показания к проведению пренатальной диагностики:

- точно установленное наследственное заболевание в семье;
- возраст матери выше 35 лет, отца - от 40 лет;
- наличие в семье заболевания, связанного с полом;
- наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей (особенно транслокаций и инверсий);
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при аутосомно-рецессивном заболевании;
- наличие в анамнезе беременной длительной работы на вредных для здоровья производствах или проживания в местах с повышенным радиационным фоном и др.,
- повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребенка с врожденными пороками развития, сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной, лекарственная терапия.

Методы пренатальной диагностики

Просеивающие

- определение концентрации α -фетопротеина;
- выявление уровня хорионического гонадотропина человека;
- определение уровня несвязанного эстриола;
- определение ассоциированного с беременностью плазменного белка А.

Неинвазивные

ультразвуковое исследование плода (УЗИ)

Инвазивные

- биопсия хориона и плаценты;
- амниоцентез;
- кордоцентез;

Просеивающие методы пренатальной диагностики

Определение концентрации α -фетопротеина (АФП)

Альфа-фетопротеин (АФП) – одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа. АФП является основным белком сыворотки крови плода, его концентрация постепенно снижается к моменту рождения.

Повышение уровня:

- многоплодная беременность, крупный плод;
- некроз печени плода (вследствие вирусной инфекции);
- порок развития нервной трубки плода (анэнцефалия, расщелина позвоночника);
- пупочная грыжа плода;
- аномалии почек и мочевыводящих путей;
- несращение передней брюшной стенки плода;
- другие пороки развития плода (атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки);
- синдром Шерешевского-Тернера.

Снижение уровня:

- синдром Дауна у плода (после 10 недели беременности);
- трисомия 18;
- задержка развития плода;
- гибель плода;
- угроза самопроизвольного выкидыша;
- пузырный занос;
- ложная беременность

Просеивающие методы пренатальной диагностики

Выявление уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ)

ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) –гормон беременности, являющийся важным показателем развития беременности и её отклонений. Хорионический гонадотропин вырабатывают клетки хориона (оболочки зародыша) сразу после его прикрепления к стенке матки.

Повышение уровня:

- многоплодие;
- токсикоз, гестоз;
- сахарный диабет матери;
- патологии плода;
- синдром Дауна;
- множественные пороки развития;
- неправильно установленный срок беременности;
- прием синтетических гестагенов и т. д..

Снижение уровня:

- внематочная беременность;
- неразвивающаяся беременность;
- задержка в развитии плода;
- угроза самопроизвольного аборта;
- хроническая плацентарная недостаточность;
- гибель плода (во II-III триместре беременности).

Просеивающие методы пренатальной диагностики

Определение уровня несвязанного эстриола

Эстриол - стероидный гормон. Основное количество эстриола продуцируется плацентой из предшественников, вырабатываемых печенью плода. Во время беременности, начиная с периода формирования плаценты, концентрация гормона резко возрастает.

Повышение уровня:

- многоплодная беременность;
- крупный плод;
- заболевания печени (снижение белковосинтезирующей функции).

Снижение уровня:

- фето-плацентарная недостаточность;
- угроза прерывания беременности или преждевременных родов;
- пузырный занос;
- переносная беременность;
- гипоплазия надпочечников плода;
- анэнцефалия плода;
- синдром Дауна;
- внутриутробная инфекция;
- приём таких препаратов как глюкокортикоиды, антибиотики.

Просеивающие методы пренатальной диагностики

Определение ассоциированного с беременностью протеин-А плазмы

Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРР-А) - высокомолекулярный гликопротеин (м.в. около 800 кДа). При беременности вырабатывается в большом количестве трофобластом и поступает в материнскую систему циркуляции, концентрация его в сыворотке крови матери увеличивается с увеличением срока беременности.

Снижение уровня:

обследование в 1 триместре беременности:

- повышенный риск хромосомных аномалий плода: Синдром Дауна (трисомия 21); Синдром Эдвардса (трисомия 18); Синдром Корнелии де Ланге;
- угроза выкидыша и остановки беременности на малых сроках.

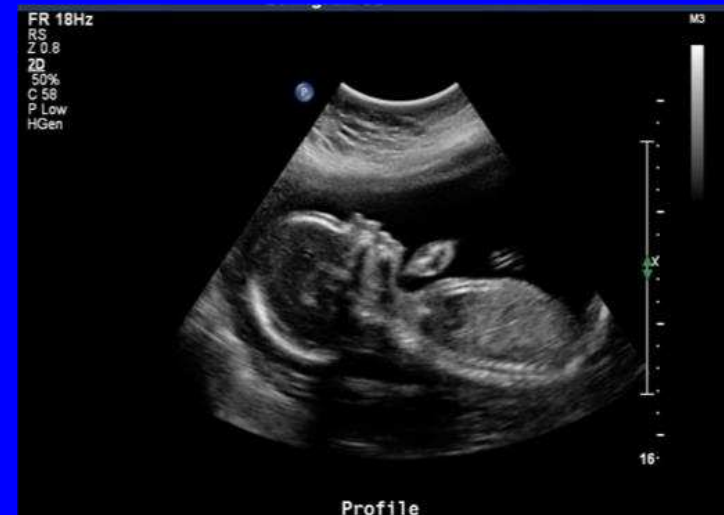
Неинвазивные методы пренатальной диагностики

Ультразвуковое исследование плода (УЗИ)

Беременные женщины должны пройти трехкратное ультразвуковое (УЗИ) обследование на сроках беременности 10-14, 20-24 и 30-34 нед.

Можно выявить:

- ✓ до 70% плодов с видимыми дефектами (пороками развития),
- ✓ пол и возраст ребенка,
- ✓ сколько плодов находится в матке,
- ✓ является ли беременность маточной или внематочной,
- ✓ угроза выкидыша.



Неинвазивные методы пренатальной диагностики

Ультразвуковое исследование плода (УЗИ): 1 скрининг – 11-14 недели

Показатели, которые подлежат исследованию:

- ✓ точный срок беременности;
- ✓ телосложение ребенка, его двигательная активность;
- ✓ размеры ребенка: окружность головы, рост, размер конечностей, симметричность головного мозга, копчико–теменной размер, ширина шейно–воротникового пространства (свидетельствующая о пороках развития);
- ✓ работа сердца и измерение частоты сердечных сокращений;
- ✓ расположение и структура хориона;
- ✓ строение и тонус матки, выявление аномалий ее развития.

Важность данного исследования заключается в том, что оно помогает выявить различные хромосомные патологии ребенка, в том синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса.



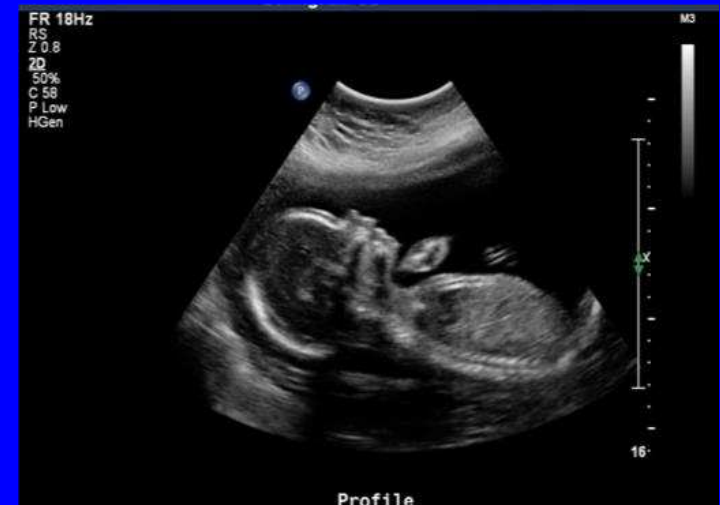
Неинвазивные методы пренатальной диагностики

Ультразвуковое исследование плода (УЗИ): 2 скрининг – 18-21 недели

Главная цель - детальная оценка анатомии плода, всех органов и систем, а также выявление врожденных пороков развития.

Показатели, которые подлежат исследованию:

- размеры плода (фетометрия), соответствие параметров сроку беременности;
- выявление внутриутробной задержки развития;
- размер и локализация плаценты, определение степени зрелости;
- количество околоплодных вод с целью определения маловодия и многоводия;
- сосуды пуповины (в норме 3 сосуда);
- длина шейки матки, ширина цервикального канала;
- определение пола.



Неинвазивные методы пренатальной диагностики

Ультразвуковое исследование плода (УЗИ): 3 скрининг – 30-34 недели

Цель - оценки роста и развития плода и диагностика поздно манифестирующих врожденных пороков развития.

Показатели, которые подлежат исследованию:

- предлежание плода (головное – оптимальный вариант; тазовое или поперечное может стать причиной кесарева сечения);
- фетометрия плода (вес, размер конечностей, окружность головы, строение внутренних органов и др.);
- наличие обвития пуповиной;
- плацента (локализация, структура, степень зрелости);
- оценка состояния матки и родовых путей.



Инвазивные методы пренатальной диагностики

Биопсия хориона (хорионбиопсия) и плаценты (плацентобиопсия)

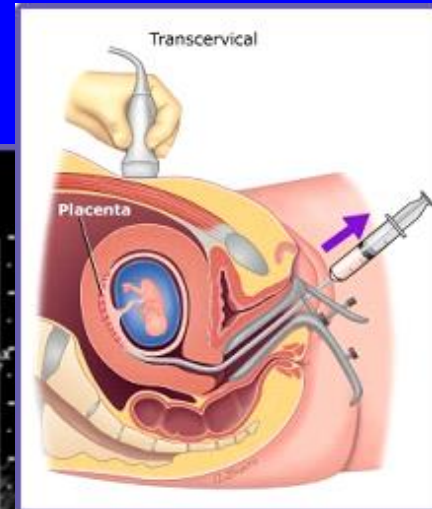
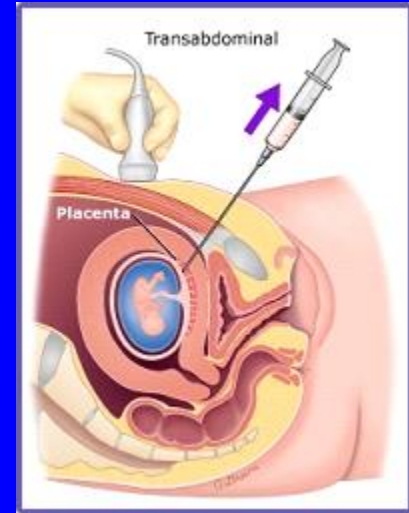
Хорионбиопсия (хориоцентез, аспирация ворсин хориона) - получение клеток трофобласта, формирующих плаценту (срок беременности 11-14 недель):

- трансабдоминальный;
- трансвагинальный

Риск осложнений (самопроизвольное прерывание беременности) после биопсии хориона составляет около 1,0%.

Плацентобиопсия - взятие для исследования пробы частиц плаценты (ворсин), содержащих клетки трофобласта (сроки - 15-22 недели беременности).

Результат - через 2-4 дня после забора материала



Инвазивные методы пренатальной диагностики

Амниоцентез

Амниоцентез - пункция околоплодного пузыря с забором небольшого количества околоплодных вод (срок беременности от 17-18 недель до 20-21 недели). Под контролем УЗИ в амниотическую полость через переднюю брюшную стенку вводится игла, шприцом набирают амниотическую жидкость объемом до 20 мл.

Вероятность осложнений при этом исследовании и составляет менее 0.5%.

Результаты – через 2 недели



Инвазивные методы пренатальной диагностики

Кордоцентез

Кордоцентез – забор крови из пуповины плода. Забор материала проводится путем прокола передней брюшной стенки беременной (под контролем УЗИ) и получения пуповинной крови из вены пуповины.



Исследование проводят не ранее 18-й недели, обычно после 20 недели беременности. При кордоцентезе можно выполнить практически все анализы, которые можно сделать из обычного анализа крови (гормональное обследование, биохимические показатели, инфекции, иммунологические состояния и др.), а также, как и все другие инвазивные методы, помогает выявить генные и хромосомные болезни.



Риск около 2%.

Результаты – через 7 - 10 дней.

Этапы постановки диагноза

1) общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями;

2) при подозрении на конкретную наследственную болезнь необходимо проведение специализированного дифференциально-диагностического обследования.

*Возможные заключения при общем клиническом обследовании
постановка диагноза:*

1) диагноз ненаследственного заболевания (общее клиническое и лабораторное обследования (конъюнктивит, острая пневмония, дизентерия));

2) диагноз наследственной болезни (клиническое и параклиническое обследования («классические» наследственные заболевания - ахондроплазия, нейрофиброматоз, ретинобластома));

3) подозрение, что болезнь наследственная (специальные, дополнительные методы обследования - параклинические, лабораторно-генетические).

Клинический метод диагностики

1) Анамнез жизни:

- место жительства родителей, наличие профессиональных вредностей, экологическая обстановка;
- акушерско-гинекологический анамнез матери;
- течение настоящей беременности;
- весо-ростовые показатели при рождении;
- динамика весоростовых показателей и нервнопсихического развития на 1-м году жизни;



2) Анамнез заболевания:

- время манифестации первых симптомов,
- динамика клинической картины,
- резистентность к терапии,
- склонность к затяжному и хроническому течению,
- полисистемность поражения,
- наличие нетипичных и особенных симптомов.



3) Объективный или клинико-морфологический осмотр.

- осмотр на предмет выявления признаков дизморфогенеза.

Клинический метод диагностики

Семиотика наследственной патологии изучает признаки (симптомы) наследственных болезней, вызванных взаимодействием наследственных и средовых факторов.

Общая врачебная подготовка включает:

- знание основных признаков и особенностей клинических проявлений наследственной патологии,
- знание общих принципов клинической диагностики,
- знание особенностей осмотра и физикального обследования пациентов и их родственников,
- клинико-генеалогический метод,
- синдромологический подход к диагностике наследственных болезней,
- оценку параклинических исследований.

Лабораторные генетические исследования:

- ✓ цитогенетические,
- ✓ молекулярно-генетические,
- ✓ биохимические

Клинико-морфологический осмотр

Цель клинико-морфологического осмотра при наследственных болезнях - оценка морфотипа пораженного ребенка, когда диагностика основывается на внешнем «узнавании» того или иного синдрома - «портретная» диагностика.

Например:

- лицо эльфа (синдром Вильямса),
- птицеголовая карликовость (синдром Секкеля),
- гаргоилитический дисморфизм (мукополисахаридозы и муколипидозы),
- кошачий крик (синдром делеции короткого плеча хромосомы 5),
- кошачий глаз (синдром Шмида-Фраккаро),
- глаза лани (синдром частичной моносомии по длинному плечу хромосомы 22) и т. д.



синдром
Вильямса



синдром
Секкеля



синдром
Шмида-
Фраккаро

Дизморфогенез

Признаки дизморфогенеза являются составной частью наследственных и врождённых болезней. Большинство признаков дизморфогенеза нарушают функцию того органа, к которому они относятся.

Стигмы дизэмбриогенеза (микроаномалии развития, врождённые морфогенетические варианты) - это морфологические отклонения в развитии, которые выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функции органа (в отличие от врождённого порока развития). Они являются неспецифическими признаками эмбрионального дизморфогенеза, отражающими отклонения в гомеостазе развития и вызваны тератогенными факторами.

Стигмы дизэмбриогенеза встречаются у здоровых людей, но наличие нескольких признаков (более 5-6) указывает на необходимость более внимательного обследования больного на предмет врождённой или наследственной патологии.

Дизморфогенез

Стигмы дизэмбриогенеза:

- измерительные – аномалии, которые могут быть выражены в абсолютных или относительных величинах (укорочение или удлинение конечностей, увеличение или уменьшение частей тела);
- описательные – аномалии, которые не поддаются измерению, но могут быть оценены качественно, сравнительно (воронкообразная грудь, треугольное лицо);
- альтернативные – стигмы, не имеющие качественного и количественного выражения, оцениваются сугубо по наличию/отсутствию (гемангиомы, складки кожи, дефекты носа, ушей, пальцев и др.).



арахнодактилия



Клинико-морфологический осмотр

Осмотр с выделением признаков:

- физическое развитие (антропометрия);
- костный возраст (своевременность закрытия зон роста длинных трубчатых костей);
- тип телосложения и наличие асимметрии скелета, его отделов;
- нарушение пигментации кожи, волос; структуры придатков кожи; сосудистые образования на коже, слизистых оболочках;
- наличие врожденных пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;
- а-, гипо-, гипертрофии мышц, судороги, насильственные движения, параличи;
- гипоплазия наружных и внутренних гениталий, отсутствие вторичных половых признаков, интерсексуальное строение наружных гениталий;
- своеобразный запах от кожи, пота и мочи больного;
- гепато-, сплено-, гепатоспленомегалия неясной этиологии;
- грубые аномалии скелета;
- слепота, врожденная катаракта, дефект радужки, птоз;
- нарушение слуха;
- судорожный синдром и другая неврологическая симптоматика;
- задержка психомоторного и речевого развития.

Признаки наследственных болезней

I признак - полисистемность и полиорганность поражения. В основе лежит плейотропия, т.е. множественное фенотипическое действие одного гена.

II признак - накопление определенных болезней у членов одной семьи (клинико-генеалогический метод).

III признак - редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетание.

IV признак - наличие у большинства больных малых аномалий развития (микропризнаков, стигм дизэмбриогенеза).

V признак - при многих наследственных заболеваниях у больных выявляется соматическая аплазия, гипоплазия или гиперплазия, в результате нарушения взаимодействия клеточных слоев в эмбриогенезе (преобладание процессов пролиферации или дегенерации).

Признаки наследственных болезней

VI признак - нарушение течения беременности и пренатального развития плода.

VII признак - врожденный характер.

VIII признак - клиническая манифестация заболевания зависит от возраста больного. Все наследственные болезни проявляются в определенном возрасте.

IX признак устойчивы к терапии, хотя в некоторых случаях лечение эффективно.

X признак - медленное прогрессирующее хроническое течение, несмотря на проводимое лечение.

XI признак - этническая предрасположенность.

XII признак - смерть наступает от заболеваний, осложняющих течение основного патологического процесса.

Признаки наследственных болезней

Общие клинические признаки наследственных болезней:

- отставание в умственном и физическом развитии,
- непереносимость пищевых и лекарственных веществ,
- в акушерском анамнезе частые выкидыши и мертворождения,
- первичное бесплодие (женское и мужское),
- первичная аменорея и недоразвитие вторичных половых признаков,
- необычный запах мочи и пота,
- кровнородственный брак.

Спасибо за внимание!