

ГБОУ СПО "Ейский медицинский колледж"

РЕФЕРАТ

«Диагностика, лечение и профилактика наследственных заболеваний человека»

Студенки 1 курса

группы 131(1)

специальности Лечебное дело

Васильевой Дианы Николаевны

Ейск

2015г.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 2,5% новорожденных появляются на свет с различными пороками развития. При этом 1,5-2% из них обусловлены преимущественно неблагоприятными экзогенными факторами (так называемыми тератогенами), а остальные имеют преимущественно генетическую природу. Среди экзогенных причин пороков развития следует упомянуть биологические (инфекционные заболевания: краснуха, герпес, токсоплазмоз, хламидийная инфекция, цитомегаловирусная инфекция), физические (все виды ионизирующего излучения, радионуклиды), химические (все противоопухолевые препараты, гормональные препараты, наркотические вещества).

Генетические факторы пороков развития отражают так называемый общий генетический груз популяции, который проявляется более чем у 5% населения планеты. Примерно 1% генетического груза приходится на генные мутации, 0,5% - на хромосомные мутации, около 3-3,5% соответствует болезням с выраженным наследственным компонентом (диабет, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, некоторые опухоли и т.д.). Если к этому добавить, что около 40-50% ранней младенческой (перинатальной) смертности и инвалидности с детства обусловлены наследственными факторами и примерно 30% коек в детских стационарах заняты детьми с наследственной патологией, становится понятной безусловная необходимость правильной и рационально организованной ранней диагностики врожденных и наследственных болезней. Решающая роль в этом принадлежит институтам медико-генетической службы, и в первую очередь тем ее подразделениям, которые обеспечивают пренатальную диагностику, позволяющую не только установить диагноз еще до рождения, но и предотвратить появление на свет детей с тяжелыми, нерепарируемыми пороками развития, с социально значимыми смертельными генными и хромосомными болезнями.

Медико-генетическая помощь в России, так же как и в бывшем СССР, организована по территориальному принципу и включает как обязательное начальное звено медико-генетические консультации и кабинеты, межобластные (межрегиональные) медико-генетические центры и как высшее звено - федеральные медико-генетических центры. Непосредственно пренатальная диагностика сосредоточена почти исключительно в областных, межрегиональных и федеральных медико-генетических центрах.

Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика позволяют снизить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием, а следовательно снизить общий груз патологической наследственности.

Глава 1. Диагностика генетических заболеваний

Существует множество методов диагностики наследственных заболеваний. Диагностику можно проводить на любом этапе развития малыша, но лучше всего узнать о наличии предрасположенности к болезни заранее. с этой целью создано огромное количество медико-генетических консультаций.

Если же малыш уже начал развиваться, то в таком случае диагностика наследственных заболеваний производится на материале, который дает нам плод. Такие методы можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Неинвазивный метод самый безопасный для ребенка. инвазивный метод подразумевает собой взятие тканей или клеток плода. Это связано с небольшим риском, зато это самые информативные методы.

1.1 Диагностика

1. Пренатальная (внутриутробная), т.е. методом ультразвукового сканирования, рентген плода, амниоцентез - анализ околоплодной жидкости со слущенными клетками плода.
2. Постнатальная (после рождения) - на основе дерматоглифики (отпечатка пальцев) и морфологического анализа (внешние признаки)
3. Преклиническая (досимптоматическая)
4. Ранняя постнатальная диагностика (идентификация) наследственных болезней, поддающихся лечению.

Диагностика наследственной патологии является сложным и трудоемким процессом. Трудности обусловлены большим количеством наследственных болезней (их около 3,5 тыс.), разнообразием клинической картины каждой из них, редкой встречаемостью некоторых форм. А так же тем, что наследственные болезни могут протекать сходно с ненаследственными, сопутствовать им.

Пренатальная диагностика (ПД) наследственных и врожденных болезней - сравнительно новое направление медицинской генетики, возникшее в 80-х годах XX века на стыке таких клинических наук, как акушерство, гинекология, неонатология, медицинская генетика, с одной стороны, патофизиология, биохимия, цитогенетика, молекулярная биология, генетика человека - с другой.

На современном этапе развития пренатальная диагностика приобретает очертания самостоятельного научного направления со своими задачами, методами и предметом исследования. Предметом (объектом) научного изучения ПД является зародыш человека на разных этапах внутриутробного развития. Человеческий зародыш сегодня доступен для самых разнообразных исследований и диагностики практически на любой стадии развития. Методы, применяемые в ПД, целесообразно разделить на не прямые, когда объектом исследования является беременная женщина, и прямые, когда исследуется сам плод. Последние могут быть

инвазивными (оперативными) и неинвазивными.

1.2 Прямые методы пренатальной диагностики

1.2.1 Ультразвуковое сканирование

Наиболее распространенным и самым эффективным прямым неинвазивным методом исследования плода является ультразвуковое обследование (сканирование) - ультразвуковая диагностика (УЗД). Приятно отметить, что практически все медико-генетические центры России укомплектованы импортными УЗ-аппаратами высокой разрешающей способности и до 90% всех беременных Москвы и Санкт-Петербурга подвергаются УЗ-обследованию во время беременности. По данным городского МГЦ Санкт-Петербурга УЗ-диагностика позволяет выявить до 80% плодов с анатомическими пороками, то есть данный метод сегодня является самым простым и эффективным способом диагностики анатомических пороков. Важно подчеркнуть, что метод апробирован уже на десятках, если не сотнях миллионов беременных и его абсолютная безвредность для матери и плода твердо доказана. К сожалению, он малоинформативен при хромосомных и особенно моногенных заболеваниях, для диагностики которых необходимо использовать клетки самого плода или его провизорных органов (плаценты, оболочек), получаемых под контролем УЗ оперативными методами.

1.2.2 Инвазивные (оперативные) методы пренатальной диагностики

Достаточно полная информация о кариотипе зародыша, биохимических и генотипических особенностях его клеток может быть получена только на основании соответствующих исследований непосредственно тканей самого плода или его провизорных органов (плаценты, хориона). Разработаны и широко применяются различные инвазивные методы, позволяющие получать эмбриональный материал на любом сроке беременности. Так, в настоящее время реально доступны исследованию зародыши человека доимплантационных стадий развития, то есть в течение первых 7 дней после оплодотворения. Анализируя молекулярными или цитогенетическими методами полярные тельца или изолированные клетки (бластомеры) дробящихся зародышей, полученных в результате искусственного оплодотворения вне организма матери, можно с достаточной уверенностью определить пол плода (что важно при наличии в семье заболеваний, сцепленных с X-хромосомой), а также провести молекулярную диагностику некоторых распространенных наследственных заболеваний (муковисцидоз, гемофилия, синдром фрагильной X-хромосомы). В передовых западных центрах такая доимплантационная диагностика уже проводится и зарегистрированы случаи рождения здоровых детей после такой процедуры. Однако и в этих центрах доимплантационная диагностика находится пока в стадии научных разработок. В России и странах СНГ доимплантационная диагностика наследственных болезней пока отсутствует. Вместе с тем во многих медико-генетических центрах страны широко применяются инвазивные методы получения плодного материала как в первом, так и во втором триместре беременности. Существенно, что именно в России еще в 1979 году В.С. Розовским и

В.А. Бахаревым были выполнены одни из первых в мире хорионбиопсий (получение ткани плаценты, или ворсинчатой оболочки плода) с целью пренатальной диагностики, которые, однако, не получили распространения. Только в 80-х годах с появлением высокоразрешающих УЗ-аппаратов инвазивные методы забора плодного материала стали широко применяться.

Дальнейший прогресс в области инвазивных методов может касаться отработки методов биопсии других органов плода (мышц) и, наконец, решения проблемы получения клеток плода, флолирующих в крови матери. Выделение в достаточном количестве таких клеток из периферической крови матери открывает возможность кариотипирования плода и ДНК-диагностики генных болезней без инвазивных вмешательств. Активные исследования в этом направлении ведутся в передовых диагностических центрах США, Западной Европы, а также в России. Однако пока они не нашли широкого практического применения.

1.3 Диагностика хромосомных болезней

Хорошо известно, что на долю всех ПД, связанных с хромосомной патологией, приходится основная часть (около 80-85%) женщин групп высокого риска, направляемых на ПД с применением инвазивных методов. Именно поэтому такое внимание уделяется разработке удобных, эффективных и надежных методов хромосомного (цитогенетического) анализа клеток плода. В настоящее время проблема надежной цитогенетической диагностики плода человека практически на любом сроке беременности успешно решена. Методически наиболее удобными для диагностики хромосомных болезней у плода являются 10-12-я недели беременности, когда в случае необходимости возможно проведение медицинского аборта.

Хромосомные препараты из ворсин хориона (плаценты) прямым методом готовят до 19-20-й недель беременности, а на более поздних сроках предпочитают их получать из культивируемых лимфоцитов пуповинной крови. Кариотипирование культивированных клеток амниотической жидкости возможно на 13-21-й неделях беременности.

Число хромосомных нарушений, выявляемых на ранних сроках беременности (первый триместр), как правило, существенно выше, чем во втором. По обобщенным мировым данным, эффективность ПД хромосомных болезней в среднем составляет 5%, причем более половины всех хромосомных нарушений приходится на избыток хромосомы 21 - болезнь Дауна. Несложные математические подсчеты показывают, что, даже если бы вся пренатальная диагностика была ограничена только болезнью Дауна, она, безусловно, была бы рентабельной с экономической точки зрения. Дальнейший прогресс в направлении ПД хромосомных болезней, по-видимому, будет достигнут на пути широкого привлечения методов и приемов молекулярной цитогенетики, которые позволяют проводить диагностику числовых нарушений даже на ядрах неделящихся клеток и более детально анализировать структурные перестройки хромосом.

генетический лечение заболевание евгенический

1.4 ДНК-диагностика генных болезней

Число моногенных болезней, доступных молекулярной диагностике, уже превышает 1000 и продолжает быстро увеличиваться. Созданы и постоянно совершенствуются все новые эффективные и достаточно универсальные методы ДНК-диагностики, такие, как метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), автор которой - американский ученый Кэй Муллис отмечен Нобелевской премией 1994 года, метод блот-гибридизации, увековечивший имя его создателя Эд. Саузерна (1975 год), и методы ДНК-секвенирования (анализ первичной последовательности нуклеотидов в цепочке ДНК), разработанные П. Сэнджером.

ДНК-диагностика в стране проводится только в нескольких федеральных медико-генетических центрах Санкт-Петербурга, Москвы, Томска и пока касается наиболее частых, социально значимых наследственных болезней, число которых увеличивается. Важно также подчеркнуть, что ДНК-методы позволяют не только диагностировать генные болезни, но и выявлять бессимптомных гетерозиготных носителей мутаций и, таким образом, вести эффективную профилактику болезней в семьях высокого риска.

В целом проблему ДНК-диагностики генных болезней, равно как и хромосомных, по сути можно считать принципиально решенной. Ее дальнейший прогресс может касаться не только увеличения числа диагностируемых болезней, но и переноса основной тяжести исследований в ранний постнатальный период для скринирования новорожденных на предрасположенность к мультифакториальным (полигенным) заболеваниям, таким, как атеросклероз, ишемия сердца, диабет, некоторые опухоли и нервно-психические заболевания.

1.5 Биохимическая диагностика

В последние годы удельный вес биохимических методов в ПД наследственных и врожденных болезней заметно снизился. Причина тому - решающие успехи в ДНК-диагностике, позволяющие анализировать сам ген, а не его продукты и, таким образом, дающие возможность диагностики на любых клетках плода, а не только на тех, где работает данный ген. Тем не менее биохимические методы широко применяются при ПД врожденных дефектов нервной системы (исследование АФП и ацетилхолинэстеразы в амниотической жидкости), при некоторых формах болезней обмена мукополисахаридов и лизосомальных белков и даже при ПД муковисцидоза - самого распространенного моногенного заболевания. Следует, однако, отметить, что по мере выяснения природы мутантного гена, понимания его функций и идентификации конкретного белка эффективными могут оказаться и прямые биохимические исследования, как, например, иммунохимический анализ белка дистрофина в миофибриллах при миодистрофии Дюшенна или анализ специфического белка в лимфоцитах при синдроме ломкой X-хромосомы. Есть основания считать, что более дешевые, доступные для массового применения биохимические методы будут находить все более широкое применение в скрининге наследственных болезней.

Глава 2. Лечение наследственных болезней

Симптоматическое и патогенетическое - воздействие на симптомы болезни (генетический дефект сохраняется и передается потомству):

1) диетотерапия, обеспечивающая поступление оптимальных количеств веществ в организм, что снимает проявление наиболее тяжелых проявлений болезни - например, слабоумия, фенилкетонурии.

2) фармакотерапия (введение в организм недостающего фактора) - периодические инъекции недостающих белков, ферментов, глобулинов резус-фактора, переливание крови, что временно улучшает состояние больных (анемия, гемофилия)

3) хирургические методы - удаление органов, коррекция повреждений или трансплантация (волчья губа, врожденные пороки сердца)

Евгенические мероприятия - компенсация естественных недостатков человека в фенотипе (в том числе и наследственных), т.е. улучшение здоровья человека через фенотип. Заключаются в лечении адаптивной средой: дородовая и послеродовая забота о потомстве, иммунизация, переливание крови, трансплантация органов, пластическая хирургия, диета, лекарственная терапия и т.д. Включает симптоматическое и патогенетическое лечение, но не позволяет полностью избавиться от наследственных дефектов и не уменьшает количество мутантных ДНК в популяции человека.

Этиологическое лечение - воздействие на причину болезни (должно приводить к кардинальному исправлению аномалий). В настоящее время не разработано. Все программы в желаемом направлении фрагментов генетического материала, определяющих наследственные аномалии, исходят из идей генной инженерии (направленные, обратные индуцированные мутации с помощью открытия сложных мутагенов или заменой в клетке «больного» фрагмента хромосомы «здоровым» естественного или искусственного происхождения).

Глава 3. Перспективы лечения наследственных болезней в будущем

Сегодня ученым удалось выяснить только связь между нарушениями хромосомного аппарата, с одной стороны, с различными патологическими изменениями в организме человека - с другой. Касаясь вопроса о завтрашнем дне медицинской генетики, можно сказать, что диагностирование и лечение наследственных болезней будет только развиваться т.к. представляет для клинической медицины большой практический интерес. Выявление причин первоначальных нарушений в системе хромосом, а так же изучение механизма развития хромосомных болезней - также задача ближайшего будущего, причем задача первостепенного значения, так как именно от ее решения во многом зависит разработка эффективных способов профилактики и лечения хромосомных заболеваний.

В последние годы благодаря успешному развитию цитогенетики, биохимии и молекулярной биологии, оказалось возможным выявлять хромосомные и генные мутации у человека не только в постнатальном периоде, но и на разных сроках пренатального развития, т.е. дородовая диагностика наследственной патологии

стала реальностью. Пренатальная (дородовая) диагностика включает комплекс мероприятий, направленных на предотвращение появления больного ребенка в семье. Наибольшие успехи достигнуты в дородовой диагностике хромосомных синдромов и моногенных заболеваний, в то время как прогнозирование патологии, характеризующейся полигенным наследованием, существенно затруднено. Методы пренатальной диагностики принято делить на инвазивные и неинвазивные. При применении инвазивных методов производят трансабдоминальный (через брюшную стенку) или трансцервикальный (через влагалище и шейку матки) забор клеток плода на различных сроках беременности и их последующий анализ (цитогенетический, молекулярно-генетический, биохимический и т.д.). Цитогенетические методы исследования позволяют выявить хромосомные aberrации у плода, с помощью биохимических методов определяют активность ферментов или концентрацию некоторых продуктов метаболизма, молекулярно-генетический анализ дает прямой ответ на вопрос о том, есть ли у плода патологическая мутация в исследуемом гене. Применение инвазивных методов дородовой диагностики оказывается наиболее эффективным, так как их результаты позволяют с высокой точностью судить о наличии у плода наследственной патологии. Забор плодного материала для дородовой диагностики может осуществляться на разных сроках беременности под контролем ультразвука.

Глава 4. Профилактика

Профилактика - составная часть медицины. Социально-профилактическое направление в деле охраны и укрепления здоровья народа включает в себя медицинские, санитарно-технические, гигиенические и социально-экономические мероприятия. Создание системы предупреждения заболеваний и устранения факторов риска является важнейшей социально-экономической и медицинской задачей государства. Выделяют индивидуальную и общественную профилактику. В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии у человека рассматривают 3 вида профилактики. Первичная профилактика - это система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, оздоровление окружающей среды и др.). К первичной профилактике относят социально-экономические мероприятия государства по оздоровлению образа жизни, окружающей среды, воспитанию и др. Профилактическая деятельность обязательна для всех медицинских работников. Не случайно поликлиники, больницы, диспансеры, родильные дома называются лечебно-профилактическими учреждениями. Вторичная профилактика - это комплекс мероприятий по устранению выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (снижение иммунного статуса, перенапряжение, адаптационный срыв) могут привести к возникновению, обострению или рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего

выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.

Ряд специалистов предлагают термин <третичная профилактика> как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности личности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем) реабилитацию.

Важнейшей составной частью всех профилактических мероприятий является формирование у населения медико-социальной активности и установок на здоровый образ жизни.

Медико-генетическое консультирование. Тенденция к увеличению веса наследственной и наследственно обусловленной патологии выражена достаточно четко. Результаты популяционных исследований последних лет показали, что в среднем у 7-8% новорожденных выявляется какая-либо наследственная патология или пороки развития. Самым лучшим методом излечения наследственной болезни было бы исправление патологической мутации путем нормализации хромосомной или генной структуры. Эксперименты по «обратной мутации» проводятся только в микроорганизмах. Однако возможно, что в будущем генная инженерия будет исправлять ошибки природы и у человека. Пока основным способом борьбы с наследственными болезнями являются изменения условий окружающей среды, в результате чего развитие патологической наследственности становится менее вероятным, и профилактика путем медико-генетического консультирования населения.

Основная цель медико-генетического консультирования - снижение частоты заболеваний путем ограничения появления потомства с наследственной патологией. А для этого необходимо не только установить степень риска рождения больного ребенка в семьях с отягощенной наследственностью, но и помочь будущим родителям правильно оценить степень реальной опасности.

Направлению в медико-генетическую консультацию подлежат:

- 1) больные с наследственными заболеваниями и члены их семей;
- 2) члены семей, в которых имеются повторные случаи заболевания невыясненной причины;
- 3) дети с пороками развития при подозрении на хромосомные нарушения;
- 4) родители детей с установленными хромосомными нарушениями;
- 5) супруги при повторных спонтанных абортах и бесплодных браках;
- 6) больные с нарушением полового развития
- 7) лица, желающие вступить в брак, если один из них или кто-то из их родственников страдает наследственными заболеваниями.

В медико-генетической консультации проводится осмотр больного и составляется родословная семьи. На основании полученных данных предполагается тип наследования данного заболевания. В дальнейшем диагноз уточняется или при

исследовании хромосомного набора (в цитогенетической лаборатории), или с помощью специальных биохимических исследований (в биохимической лаборатории).

При заболеваниях с наследственным предрасположением задача медико-генетического консультирования состоит не в прогнозировании заболевания у потомства, а в определении возможности развития данного заболевания у родственников больного и разработке рекомендации в случае необходимости лечения или соответствующих профилактических мероприятий. Ранняя профилактика, направленная на устранение вредных факторов, провоцирующих развитие заболевания, имеет огромное значение, особенно при высокой степени предрасположенности. К заболеваниям, при которых такие профилактические мероприятия оказываются действенными, в первую очередь относится гипертоническая болезнь с ее осложнениями, ишемическая болезнь сердца и инсульты, язвенная болезнь, сахарный диабет.

Почти все заболевания зависят от наследственной предрасположенности человека. Иными словами, в зависимости от того, какие признаки унаследовал человек от родителей, его шансы на заболевание отдельными болезнями могут различаться. Среди прочих болезней выделяют такие, которые целиком (или почти полностью) зависят от наследственных факторов. Эти болезни называют наследственными. Их можно предотвратить или уменьшить вероятность их проявления, если принимать специальные меры.

Глава 5. Риски повторного проявления

По степени угрозы (риска) повторного проявления в семье наследственных заболеваний их подразделяют на 3 группы:

1. заболевания с высокой степенью генетического риска (1 : 4), к которым относятся болезни с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с полом типом наследования;
2. заболевания с умеренной степенью генетического риска (менее 1 : 10); к ним относятся наследственные заболевания, вызванные свежими мутациями, а также хромосомные болезни и заболевания с полигенным типом наследования, то есть значительная часть врождённых уродств и наследственных заболеваний, развивающихся на генетически неблагоприятном фоне;
3. болезни, характеризующиеся незначительным риском повторного проявления или полным отсутствием риска.

Заключение

Оценивая состояние профилактики наследственных заболеваний в мире и России можно с уверенностью констатировать решающий прогресс в этой быстро развивающейся области медицинской генетики.

В практическом плане в нашей стране можно считать принципиально решенными: 1) эффективное УЗ-скринирование беременных женщин; 2) проблему забора плодного

материала на всех сроках беременности; 3) эффективное выявление женщин групп высокого риска рождения детей с пороками развития; 4) проблему эффективных методов диагностики хромосомных и генных болезней у плода.

Вместе с тем актуальными для России являются такие проблемы, как отсутствие программ по массовому скринингу маркерных эмбриональных белков в сыворотке крови беременных; отсутствие оперативных компьютеризированных регистров наследственных болезней; слабая медико-генетическая подготовка врачей; неэффективное медико-генетическое консультирование; плохая информированность врачей и населения страны, прежде всего женщин, о реальных возможностях пренатальной диагностики. Неизвестны реальные потребности того или иного региона в молекулярной диагностике, в том числе и в пренатальной, даже тех наследственных заболеваний, для которых уже существуют и широко используются молекулярные исследования. Это зачастую ведет к досадным недоразумениям, когда семьи высокого риска, обратившись за помощью в зарубежные центры, получают рекомендацию провести необходимые исследования в России, где запрашиваемая диагностика не только вполне осуществима, но и проводится бесплатно.

Преодоление отмеченных недостатков, в значительной мере обусловленных недостаточным финансированием медицинской генетики, и пренатальной диагностики, в частности, сыграет решающую роль в профилактике наследственных и врожденных болезней, рациональном планировании семьи и сохранении генофонда населения России.

Литература по теме

1. Баранов В.С. Ранняя диагностика наследственных болезней в России: Современное состояние и перспективы // Междунар. мед. обзоры. 1994. Т. 2, № 4. С. 236-243.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Медицина, 1997. 286 с.
3. Вельтищев Ю.П., Казанцева Л.З. Клиническая генетика: Значение для педиатрии, состояние и перспективы // Материнство и детство. 1992. № 8/9. С. 4-11.
4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: Спецлитература, 1997. 286 с.
5. Ф.А. Самсонов, «Основы генетики и дефектологии»
6. Л. Берг и С.Н. Давыденков «Наследственность и наследственные болезни человека»
7. Н.Д. Тарасова и Г.Н. Лушанова «Что вы знаете о своей наследственности?»
8. Н.И. Исаева «О наследственности. Хромосомные болезни человека»
9. Н.П. Соколов «Наследственные болезни человека»