

ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК №4

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пренатальная диагностика наследственных болезней - комплексная дородовая диагностика с целью обнаружения патологии на стадии внутриутробного развития.

Показания для пренатальной диагностики:

- ✓ возраст 35 лет и старше (мужчин 45 лет и старше);
- ✓ наличие в семье наследственной болезни;
- ✓ неблагоприятный акушерский анамнез (повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребенка с врожденными пороками развития);
- ✓ сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной;
- ✓ лекарственная терапия;
- ✓ контакты с тератогенными факторами.

Пренатальная диагностика должна включать два этапа.

Первый этап - выявление и отбор семей с повышенным риском неблагоприятного в генетическом плане исхода беременности.

Второй этап - уточняющая пренатальная диагностика. Любые методы уточняющей диагностики применяют только у женщин с факторами риска.

Методы пренатальной диагностики:

Скрининговые (медико-генетическое консультирование, определение уровня α -фетопротеина (АФП) в сыворотке крови беременной, хорионического гонадотропина (ХГЧ), неконъюгированного эстриола, ацетилхолинэстеразы и др.

Неинвазивные (просеивающее и уточняющее УЗИ, магнитно-резонансная томография, кардиомониторное исследование сердечной деятельности плода с одновременной регистрацией его двигательной активности и тонуса матки). Просеивающие УЗИ, согласно приказу Минздрава России, должны проводиться всем

беременным женщинам 3-хкратно: в 10-13, 20-22, 30-32 недели беременности. Возможно использование УЗИ начиная с 6-8 недели.

Инвазивные (амниоцентез, биопсия хориона, биопсия плаценты, кордоцентез, биопсия тканей плода и др.) - проводятся по строгим показаниям, после проведения просеивающего УЗИ (рис. 49; табл. 4).

Таблица 4

Инвазивные методы пренатальной диагностики

Метод	Сроки проведения	Характеристика метода
<i>Хорионбиопсия</i> (исследование ворсин хориона) <i>Плацентобиопсия</i>	9-11 неделя 11-18 неделя	цитогенетическое исследование; исследование ферментов (диагностика наследственных болезней обмена); исследование ДНК (диагностика моногенной патологии); определение пола плода
<i>Амниоцентез</i> (исследование околоплодной жидкости)	15-17 неделя	хромосомный анализ; определение пола плода; определение альфа-фетопротеина (АФП); обнаружение биохимических маркеров; анализ ДНК клеток плода
<i>Кордоцентез</i> (получение крови из пуповины плода)	18-22 неделя	хромосомный анализ; биохимический анализ крови; исследование ДНК
<i>Биопсия кожи</i> <i>Биопсия мышц</i>	14-16 неделя 18-22 неделя	биохимические исследования; иммунологические исследования; гисто- и цитологические исследования
<i>Фетоскопия</i>	18-22 неделя	Диагностика: - эритроцитарных энзимопатий - иммунодефицитных состояний - наследственных гемоглинопатий - наследственных заболеваний кожи (ихтиоз) - врожденных пороков и аномалий

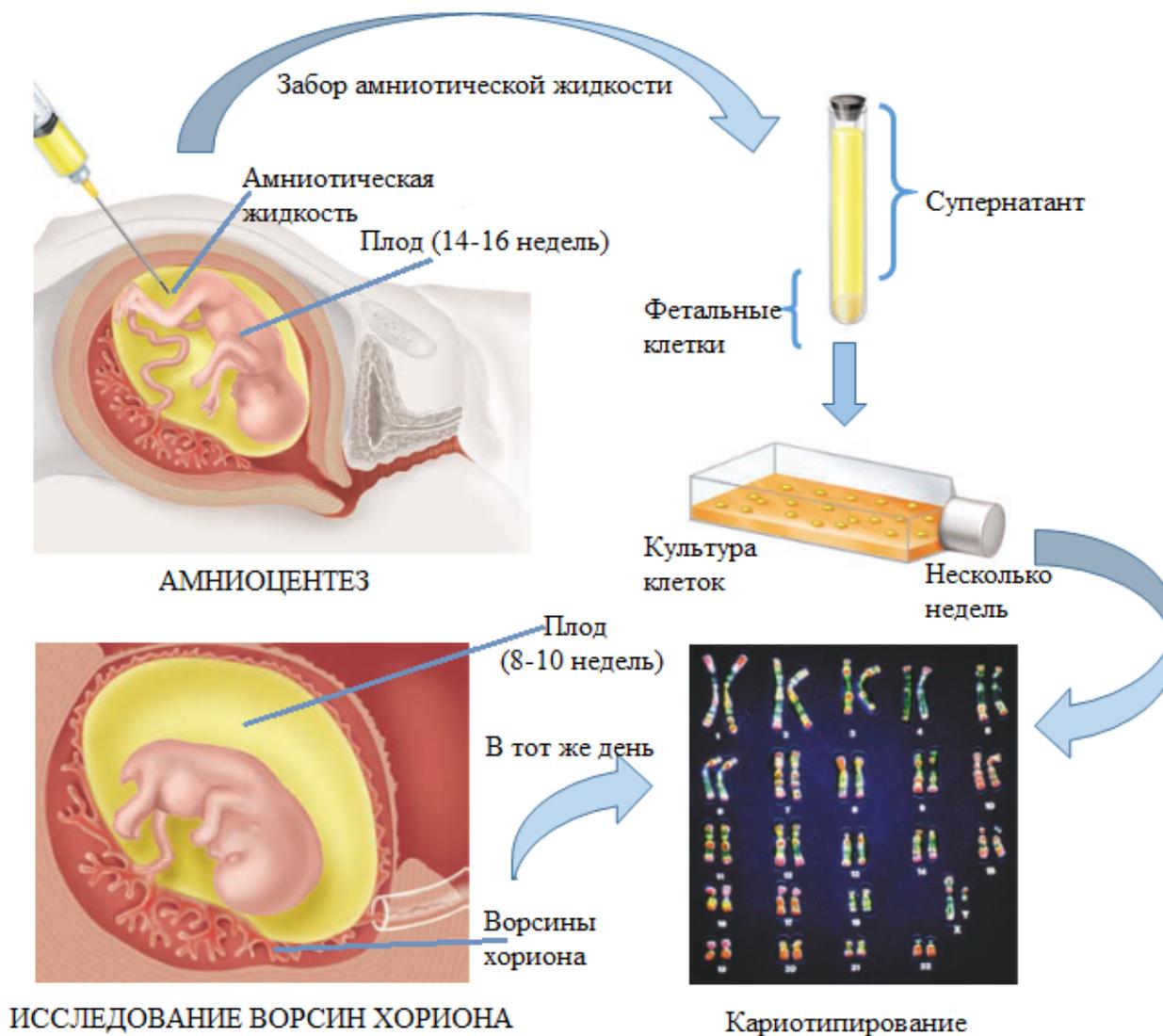


Рис. 49. Амниоцентез и хорионбиопсия.

Просеивающие программы. Доклиническая диагностика и профилактическое лечение наследственной патологии.

Для нескольких болезней уже разработаны не только теоретические основы диагностики (до развития клинической картины), но и методы профилактического лечения. Поскольку отдельные формы наследственных болезней редки (распространенных генных болезней немного), для их выявления должны быть простые и дешевые методы просеивающей диагностики.

Просеивание можно определить, как идентификацию нераспознанных болезней с помощью быстро осуществляемых проверок (тестов). Это обеспечивает отбор лиц с вероятным заболеванием. Людей с высокой вероятностью заболевания повторно обследуют с применением уточняющих диагностических методов, позволяющих

либо отвергнуть предполагавшийся на первом этапе диагноз, либо уверенно подтвердить его.

Идея просеивающего обследования новорожденных на унаследованную комбинацию аллелей, обуславливающую развитие наследственной болезни, стала проверяться в 60-х годах. К настоящему времени уже окончательно сложились основные положения массовой диагностики наследственных болезней на доклинической стадии (критерии наследственных болезней и диагностические методы).

Массовое просеивание новорожденных проводится на наследственные болезни, если они:

- ✓ без своевременного профилактического лечения существенно снижают жизнеспособность, приводят к инвалидности, больной нуждается в специальной помощи;
- ✓ поддаются точной биохимической или молекулярно-генетической диагностике на доклинической стадии;
- ✓ поддаются эффективному профилактическому лечению;
- ✓ имеют частоту 1:10000 и выше. Лишь в некоторых странах при наличии исследовательской группы просеивание новорожденных осуществляется для болезней, встречающихся с частотой 1:20000-1:40000.

Основная цель программ массового просеивания новорожденных на наследственные болезни - это раннее выявление заболевания на доклинической (досимптомной) стадии и организация лечения.

Программа обязательно включает следующие этапы:

- 1) взятие биологического материала для исследования у всех новорожденных и доставка материала в диагностическую лабораторию;
- 2) лабораторная просеивающая диагностика;
- 3) уточняющая диагностика всех случаев с положительными результатами при просеивании;
- 4) лечение и диспансеризация больных с контролем за ходом лечения;

5) медико-генетическое консультирование семьи.

На сегодняшний день программы массового скрининга новорожденных осуществляются в отношении фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза, врожденной гиперплазии надпочечников, галактоземии и муковисцидоза. Основная цель этих программ - раннее выявление наследственного заболевания на доклинической (досимптоматической) стадии и организация своевременного профилактического лечения.

Эффективность таких программ можно рассмотреть на примере фенилкетонурии (ФКУ). Фенилкетонурия встречающаяся с частотой 1/10000 рождений. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена мутацией структурного гена фенилаланингидроксилазы. Из-за резкого снижения активности этого фермента у больных нарушено превращение фенилаланина в тирозин (рис. 50).

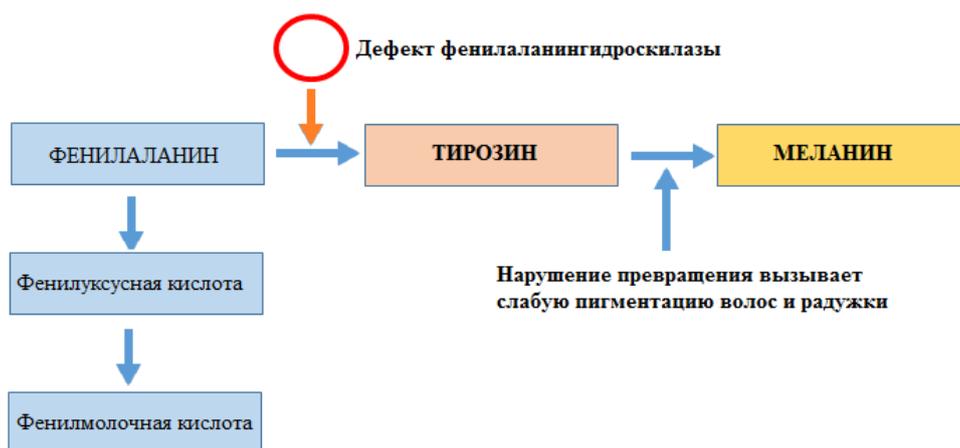


Рис. 50. Сокращенная схема обмена фенилаланина: наследственный дефект фенилаланингидроксилазы приводит к развитию фенилкетонурии.

Накапливающиеся в результате этого метаболиты повреждают развивающийся мозг, что приводит к выраженной умственной отсталости (характерными клиническими симптомами заболевания являются также судорожный синдром, нарушение пигментного обмена, склонность к дерматитам, специфический «мышинный» запах фенилуксусной кислоты). Если ФКУ диагностировать сразу после рождения, то, специальная диета, ограничивающая потребление фенилаланина, может предотвратить умственную отсталость (рис. 51). Поэтому во всех развитых странах мира и в России проводится массовый скрининг новорожденных на фенилкетонурию.



Рис. 51. Все трое детей унаследовал аллели, которые вызывают ФКУ.

Ребенок в середине находился на свободной от фенилаланина диете и развивался нормально. Другие дети родились до внедрения в практику такой диеты и поэтому у них проявились симптомы ФКУ, в том числе умственная отсталость.¹

Основным биохимическим маркером всех форм ФКУ является увеличение концентрации фенилаланина в плазме крови. Поэтому биологическим материалом для просеивающей диагностики фенилкетонурии являются высушенные на хроматографической бумаге пятна капиллярной крови новорожденных, которые пересылают в централизованные биохимические лаборатории. В таких лабораториях в пятнах крови определяют количество фенилаланина методом количественной флюориметрии.

В случае положительного результата проводится уточняющая биохимическая диагностика с применением методов тонкослойной хроматографии сывороточных аминокислот.

Кроме этого массовый скрининг новорожденных на ФКУ осуществляется и иммуноферментным анализом.

Программы массового скрининга новорожденных осуществляются также в отношении врожденного гипотиреоза, врожденной гиперплазии надпочечников, галактоземии и муковисцидоза.

¹ © March of Dimes Birth Defects Foundation