

ГЕНЕТИКА И ЗДОРОВЬЕ

Проф. КУАНДЫКОВ Е.У.



Факторы, влияющие на здоровье детей

I. Биологические:

- *возраст супругов*
- *кровнородственный брак*
- *наследственные и врожденные болезни у супругов (женщины)*
- *тяжелые хронические заболевания у родителей (беременной)*
- *отягощенный акушерский анализ*
- *осложнения беременности, возникающие в первые 10 недель*
- *ожирение у беременной*
- *частые беременности и роды (короткий интервал между родами)*

Факторы, влияющие на здоровье детей

II. Экологические:

- *загрязнение окружающей среды токсическими веществами, обладающими мутагенным и/или тератогенным действием*
- *воздействие мутагенных и тератогенных факторов на производстве и в быту*
- *неполноценное или недостаточное питание*
- *вредные привычки в быту*

Факторы, влияющие на здоровье детей

III. Социально-экономические:

- место проживания (город, село)
- бытовые условия
- экономическое положение семьи
- образование
- брачный статус
- отношение к собственному здоровью
- социальная поддержка населения государством

IV. Уровень развития здравоохранения и медицины

- наличие сети лечебно-профилактических учреждений общего профиля и специализированных медицинских учреждений
- доступность медицинской помощи
- уровень оснащённости лечебно-профилактических учреждений современной лечебно-диагностической аппаратурой
- уровень квалификации врачебного и среднего мед. персонала
- уровень организации и контроля качества лечебно-профилактической помощи населению
- качество соблюдения и выполнения законодательных и нормативных документов, регламентирующих деятельность лечебно-профилактических учреждений по охране материнства и детства
- наличие функционирующих и контролируемых профилактических программ, направленных на предупреждение заболеваний детей.

Таблица 9. Основные патологические состояния (болезни), в развитии которых играют роль генетические нарушения

- Первичное бесплодие
- Самопроизвольные выкидыши (привычное невынашивание беременности)
- Врожденные пороки развития
- Нарушения физического развития (роста)
- Нарушения умственного развития
- Нарушения полового развития
- Неврологические расстройства
- Ожирение
- Хронологические заболевания, формирующиеся в раннем детстве.

Роль генетических факторов в развитии некоторых хронических инвалидизирующих врожденных состояний (Н.П.Бочков, 2006)

Патология	Частота на 1000 рождений	Удельный вес генетических нарушений (%)
Умственное недоразвитие: тяжелая умеренная и слабая	3,5 2,5	Более 30
Детский церебральный паралич	2,5	низкий
Слепота	0,6	50
Глухота (тяжелая)	1,0	50
Врожденные пороки развития	50	50

Таблица 1.

Классификация наследственных болезней

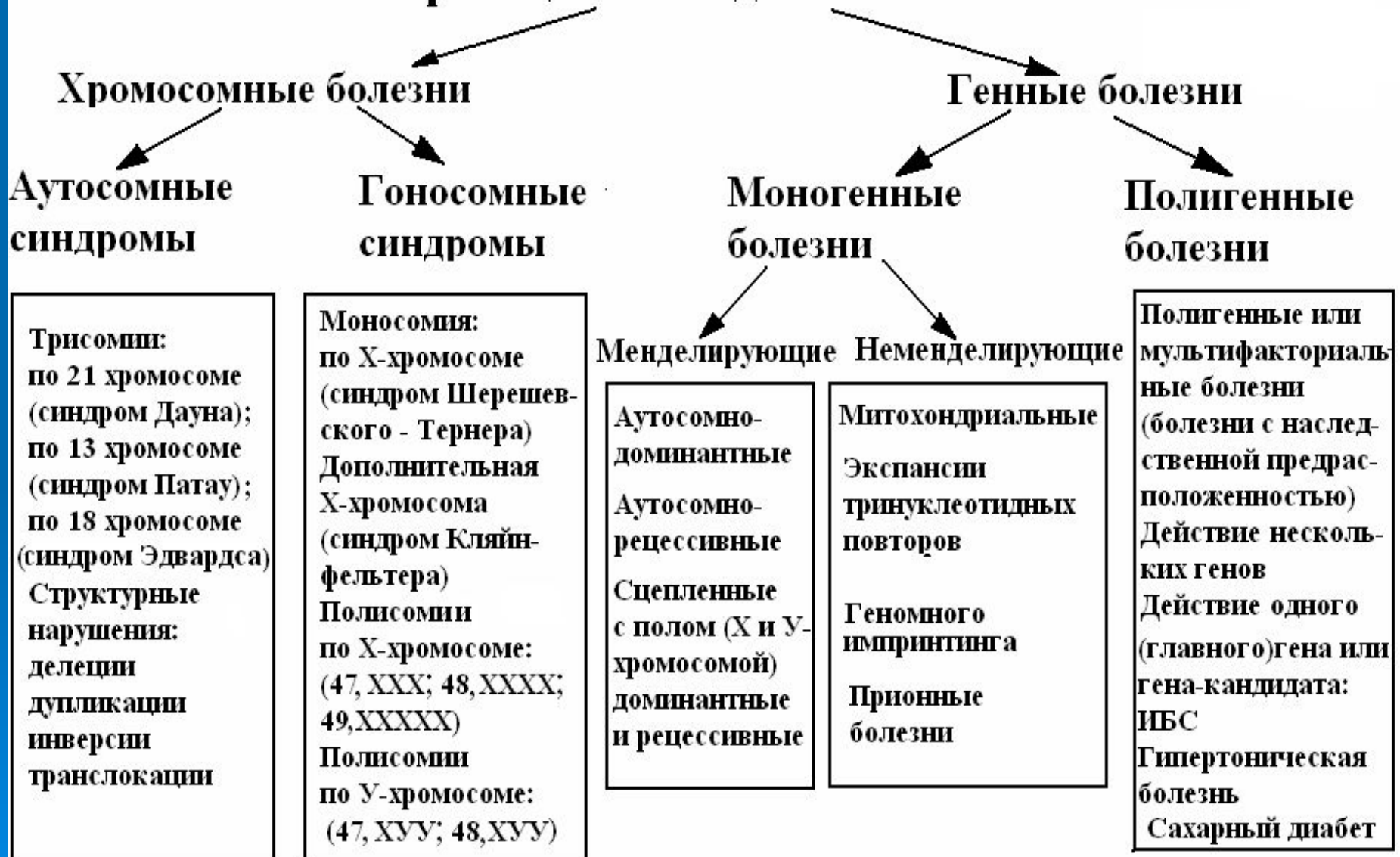


Таблица 2. Наследственные фенотипы (признаки)

1.	Общее число фенотипов (наследственных признаков) из них с установленным типом наследования	~ 12,5тыс. около 10 тыс.
2.	Аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные фенотипы из них с установленным типом наследования	~ 12 тыс. ~ 9 тыс.
3.	Наследственные болезни с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования	~ 6 тыс.

Адрес в Интернете: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>

Таблица 3. Популяционная частота наследственных болезней

	Средняя оценка на 1000 рождений
Хромосомные болезни	5,0
Моногенные болезни	10,0
Всего	15,0

Таблица 4. Частота наследственной и врожденной патологии в провинции Британская Колумбия по данным Регистра состояния здоровья населения провинции [модифицировано из Baird P.A. et al., 1988]

Категория заболеваний	Частота на 1 млн новорожденных	Процент от числа новорожденных
Аутосомно – доминантные	1395,4	0,14
Аутосомно – рецессивные	1655,3	0,17
X-сцепленные рецессивные	532,4	0,05
Хромосомные	1845,4	0,18
Частично наследственно обусловленные врожденные пороки развития	26584,2	2,66
Всего	320127	3,20

Таблица 5. Частота основных типов наследственных болезней на 1000 новорожденных по данным ряда источников

Категория заболеваний	1	2	3	4	5	6
АД	9,5	0,7	7,0	10,0	10,0	10,0
АР	2,1	0,5	2,1	1,0	1,1	2,5
Х-цеп.	0,4	2,5	0,5	0,5	-	-
Всего	12,0	3,7	9,6	11,5	11,1	12,5

Таблица 6. Характеристика хромосомных болезней

Количество	~ 100
Популяционная частота	5:1000 рождений
Минимальные диагностические признаки:	
1. при рождении:	Задержка внутриутробного развития Масса тела при рождении 1-2 кг Множественные врожденные пороки развития
2. на первом году жизни:	присоединяется задержка физического и умственного развития
3. в периоде полового созревания:	задержка полового развития анамалии наружных половых органов задержка психо-физического развития

Таблица 7. Основные типы хромосомных болезней

I. Аутосомные синдромы

Трисомии:

Трисомия по 21 хромосоме
(синдром Дауна)

Трисомия по 13 хромосоме
(синдром Патау)

Трисомия по 18 хромосоме
(синдром Эдвардса)

II. Гonosомные синдромы

Моносомии:

Моносомия по X-хромосоме
(синдром Шерешевского-Тернера,
45, X0)

Трисомии:

Трисомия по половым хромосомам
(синдром Кляйнфельтера, 47, XXУ)

Полисомии по X-хромосоме:
(XXXX, XXXXX и т.д.)

Полисомии по Y-хромосоме:
(XУУ; XУУУ и т.д.)

Популяционная частота
(на количество рождений)

1:700

1:5000 – 1:10000

1:5000 – 1:10000

1:5000

(1:1000 девочек)

1:1000 мальчиков

редкая

редкая

Таблица 8. Классификация наследственных болезней обмена (НБО)

1. НБО аминокислот - аминокислородопатии (альбинизм, фенилкетонурия, тирозинемия)
2. НБО углеводов - глюкозурии (галактоземия, гликогенозы)
3. НБО липидов - а) плазматические липидозы (семейная гиперхолестеролемиа); б) клеточные липидозы (сфинголипидозы, лейкодистрофии)
4. НБО стероидных гормонов - (адреногенитальный синдром)
5. НБО пуринов и пиримидинов (синдром Криглера-Найяра)
6. НБО эритрона (гемолитические анемии)
7. НБО металлов - (болезнь Вильсона - Коновалова)
8. лизосомные болезни - (мукополисахаридозы)
9. пероксисомные болезни - (синдром Цельвегера)
10. НБО соединительной ткани, мышц, костей
11. митохондриальные болезни.

Таблица 10. Основные клинические проявления наследственных болезней обмена

- задержка психомоторного развития, наблюдаемая у ребенка с рождения или в более старшем возрасте
- судорожный синдром
- миопатии
- повторные коматозные состояния
- пароксизмальные приступы кетоацидоза
- увеличение размеров печени и селезёнки
- атетозы, атаксия
- мальабсорбция (синдром нарушения кишечного всасывания)
- аномалии скелета
- изменение цвета волос и кожи
- катаракта
- специфический запах мочи (потных ног, мышинный, кленового сиропа и др.);
- синдром внезапной смерти

Таблица 11. Основные клинические проявления митохондриальных болезней

- повторные коматозные состояния, сопровождающиеся ацидозом крови и увеличением концентрации кетоновых тел
- задержка физического развития, низкорослость
- дисфункция щитовидной железы
- симптомы поражения различных отделов нервной системы (судороги, атаксия, полинейропатия, атетоз, изменение мышечного тонуса и др.)
- миопатии и кардиопатии
- диарея, целиакия – подобный синдром
- печеночная недостаточность
- тубулопатии, витамин-Д-резистентный рахит
- атрофии зрительных нервов
- панцитопения, макроцитарная анемия

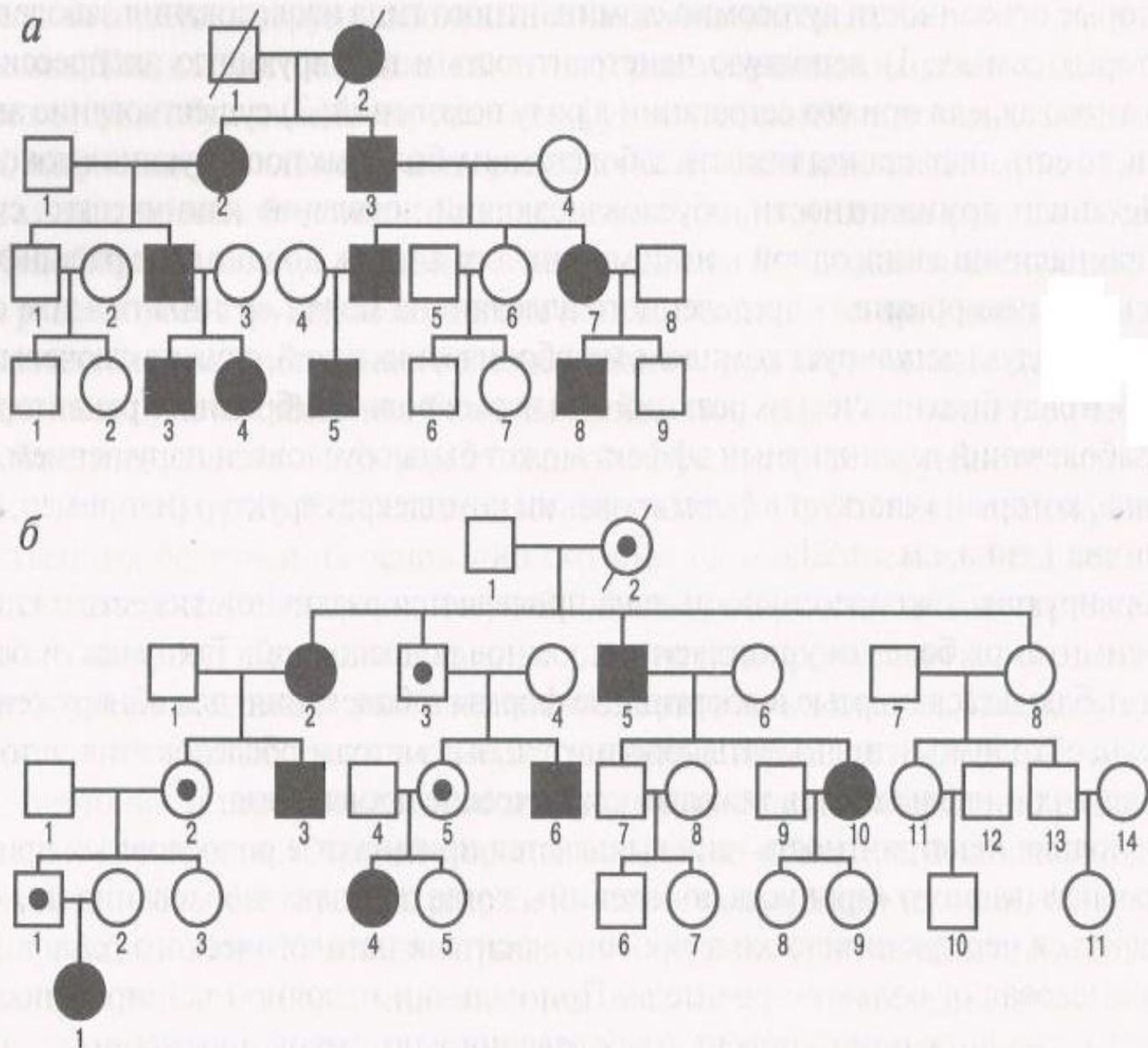


Рис. 47. Родословная с АД типом наследования заболевания при полной (а) и неполной (б) пенетрантности гена

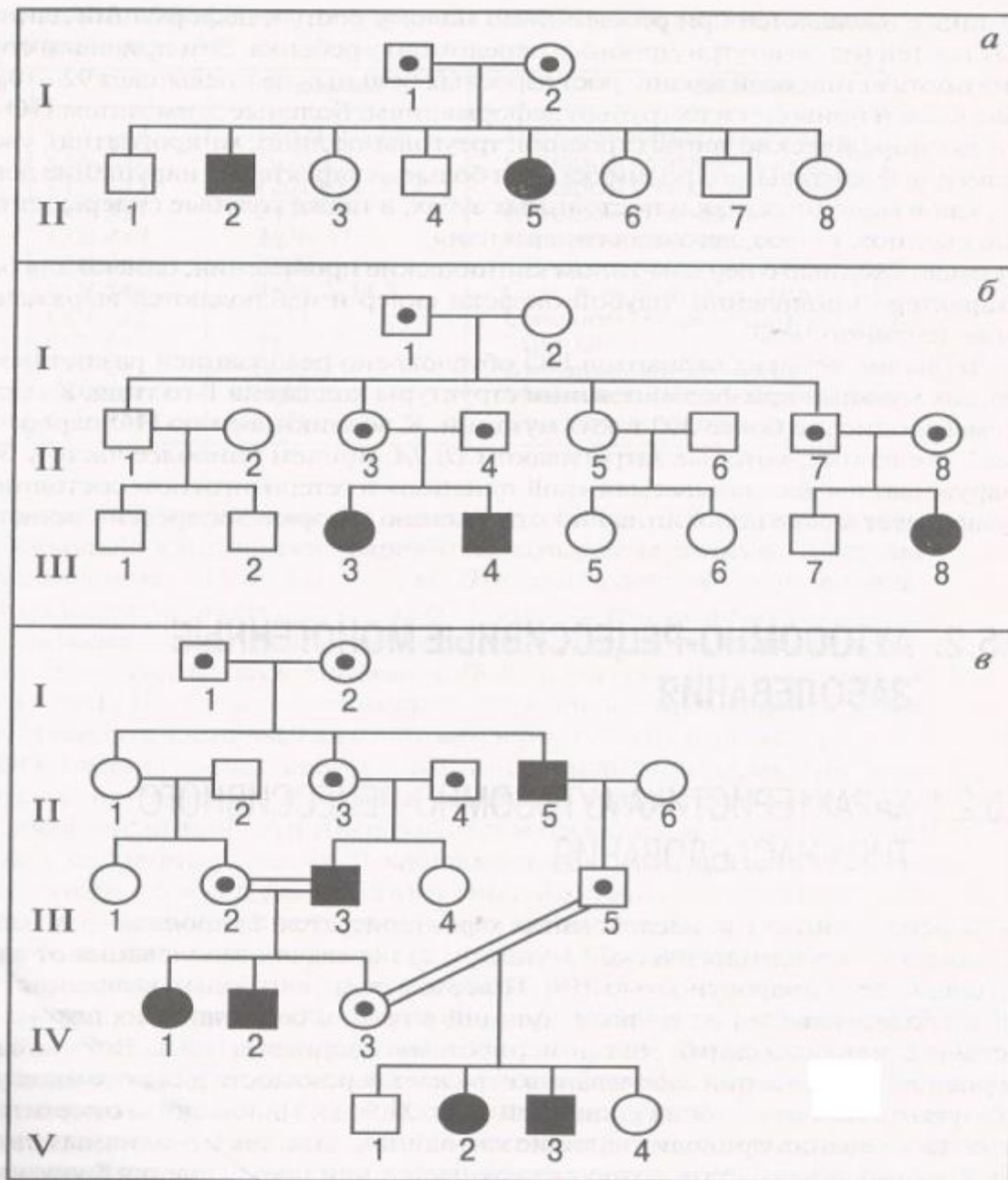


Рис. 48. Родословные с АР-типом наследования

а – классический вариант, б – в популяциях с высоким уровнем инбридинга; в – псевдоминирование при кровном родстве супругов

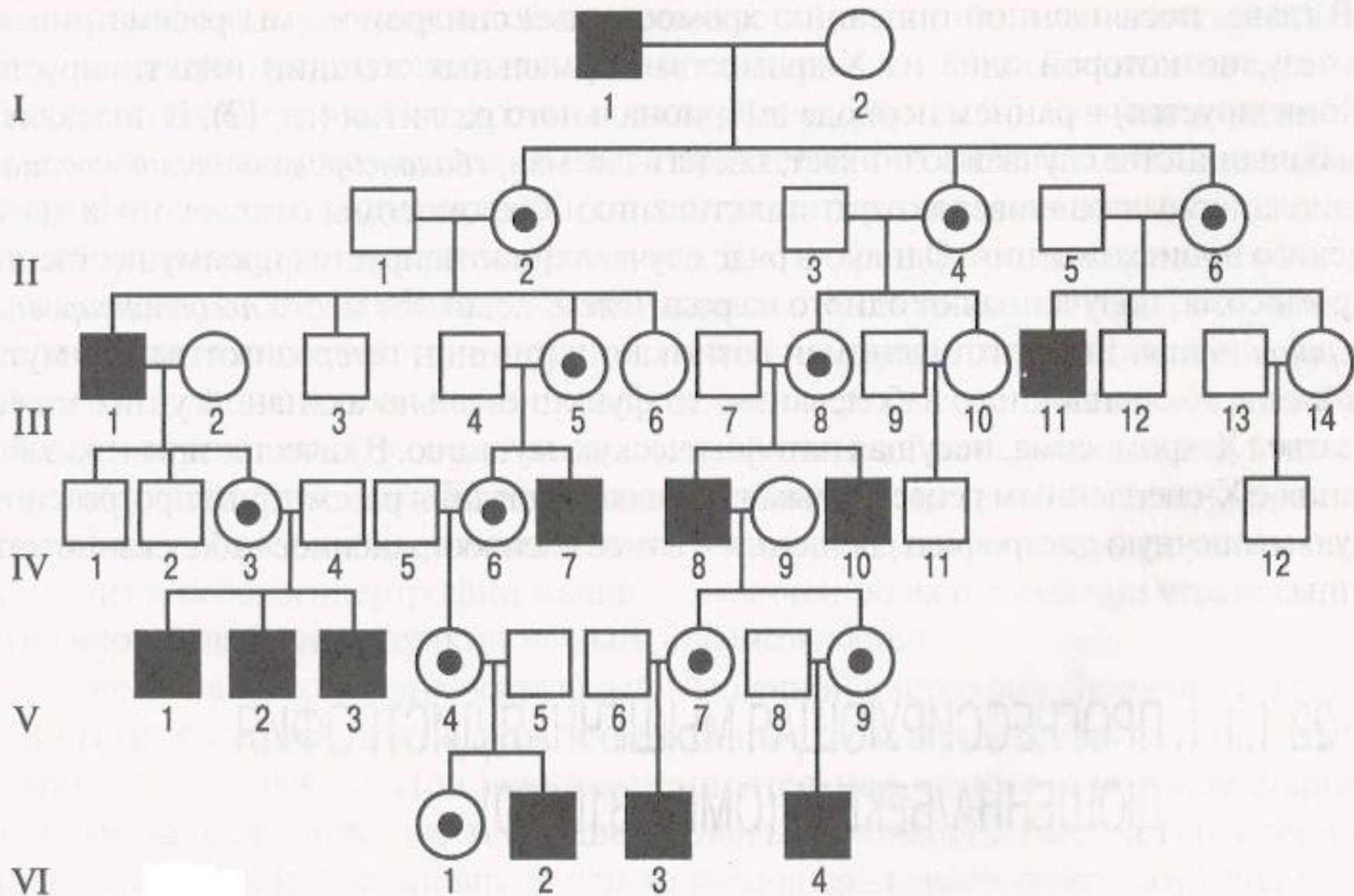


Рис. 49. Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования

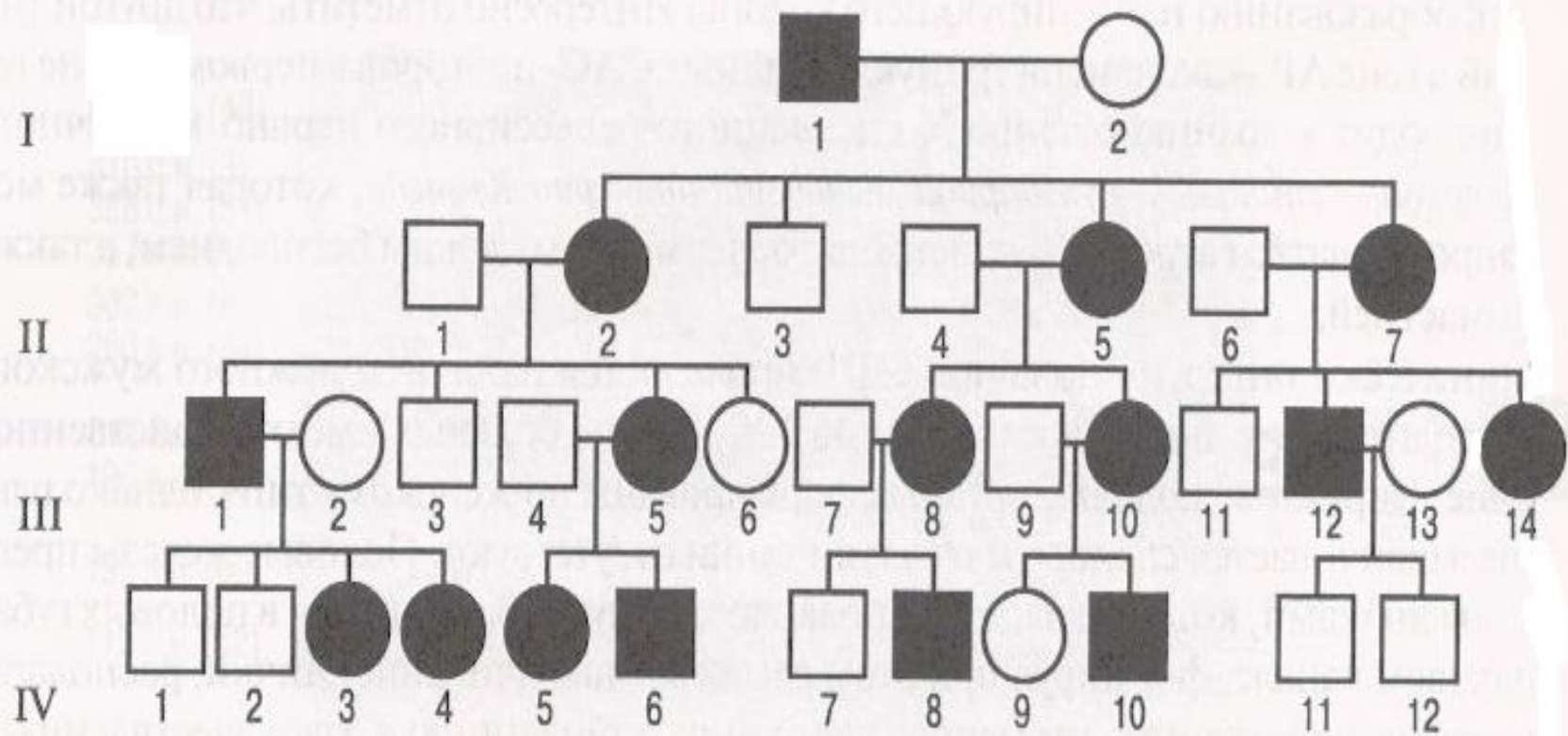


Рис. 50. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования

Основные события в пренатальном развитии человека

Стадия	Время оплодотворения	Длина эмбриона/плода
Предэмбриональная:		
Первое клеточное деление	30 час	-
Попадание зиготы в полость матки	4 дня	-
Имплантация зиготы в матку	5-6 дней	0,2 мм
Образование двухслойного диска	12 дней	-
Инактивация X-хромосомы (у эмбрионов женского пола)	16 дней	-
Образование трехслойного диска и первичной полоски	19 дней	1 мм
Эмбриональная:		
Органогенез		
Формирование головного и спинного мозга; закладка сердца и конечностей	4-8 недели	4 мм
Развитие мозга, глаз, сердца и конечностей	6 недель	17 мм
Развитие пальцев, ушей, почек, печени, мышц	8 недель	4 см
Закрытие неба, образование суставов	10 недель	6 см
Половая дифференцировка	12 недель	9 см

Последствия врожденных аномалий различных типов в развитых странах (по материалам ВОЗ)

Аномалии	Примерная частота при рождении (на 1000)	Последствие		
		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

Таблица 12. Пороки развития, характерные для наследственных синдромов

- *Нарушения физического развития (роста)*
- *Нарушения умственного развития*
- *Дефекты волосистой части головы*
- *Неправильный рост волос*
- *Раннее облысение*
- *Асимметрия лица*
- *Микрофтальмия, анофтальмия*
- *Гипертелоризм, гипотелоризм*
- *Катаракта*
- *Косоглазие*
- *Миопия*
- *Нистагм*

- *Птоз*
- *Кособома радужки*
- *Голубые склеры*
- *Экзофтальм*
- *Энофтальм*
- *Эктопия хрусталика*
- *Эпикант*
- *Телекант*
- *Аномальная форма носа*
- *Гипоплазия носа и крыльев носа*
- *Короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями*
- *Аномалии фильтра*
- *Грубые черты лица*
- *Макростомия*

- *Микростомия*
- *Плоское, круглое, треугольное лицо*
- *Расщелины губы и/или неба*
- *Широкая переносица*
- *Запавшая переносица*
- *Адонтия, гиподонтия*
- *Неправильный рост зубов*
- *Неправильное положение зубов*
- *Позднее прорезывание зубов*
- *Раннее выпадение зубов*
- *Добавочные зубы*
- *Зубы новорожденных*
- *Множественный кариес*
- *Макроглоссия*

- *Гипоплазия эмали зубов*
- *Алопеция, редкие волосы Гиперкератоз*
- *Гипертрихоз*
- *Ихтиоз*
- *Гиперрастяжимость кожи*
- *Крыловидные складки шеи*
- *Невусы, липомы, фибромы*
- *Дисплазия (гипоплазия) ногтей*
- *Нарушение пигментации кожи*
- *Утолщение кожи*
- *Склеродермия*
- *Повышенная чувствительность кожи к свету (фотодермия)*

- *Гидроцефалия*
- *Затылок плоский или выступающий*
- *Выступающие лобные бугры*
- *Макроцефалия*
- *Микроцефалия*
- *Выступающие надбровные дуги*
- *Аномальная форма черепа*
- *Аномалии грудины*
- *Аномалии позвоночника*
- *Гипоплазия ключиц*
- *Дефекты ребер*
- *Короткая шея*

- *Арахнодактилия*
- *Гипоплазия (аплазия) первого пальца*
- *Трехфаланговый первый палец*
- *Большой (широкий) первый палец*
- *Брахидактилия*
- *Маленькие кисти и стопы*
- *Камптодактилия*
- *Клинодактилия мизинца*
- *Дисплазия (гипоплазия) коленной чашечки*
- *Искривление конечностей*
- *Укорочение конечностей*

- *Косолапость*
- *Лучевая косорукость*
- *Полидактилия*
- *Синдактилия*
- *Олигодактилия*
- *Эктродактилия (клешневидные пальцы)*
- *Вывихи, гиперподвижность, тупоподвижность суставов*
- *Грыжи: черепномозговые, спинномозговые, пупочные, паховые*
- *Аномалии половых органов*
- *Аномалии ушей*
- *Экзостозы*

Стандартные методы исследования беременных

Срок Беременности (недели)	Методы и тесты
Первый визит (в самые ранние сроки)	Содержание гемоглобина и гематокрита крови. Общий анализ мочи на инфекции мочевых путей. Определение группы крови и Rh-фенотипа, титр анти-(Чп-антител у резус-отрицательных женщин. Титр антикраснушных антител. Реакция Вассермана Цитология мазка шейки матки. Определение HBs-антигена в крови.
8 -18-я	УЗИ плода и плаценты. Амниоцентез или биопсия хориона (оболочка зародыша)
16 -18-я	Уровень а-фетопротеина, а также хорион-гонадо-тропина и свободного эстриола в крови.
26 -28-я	Скрининг на сахарный диабет. Определение гемоглобина и гематокрита крови. Анализ мочи на белок, сахар. Нестрессовый тест.
28-я	Исследование титра анти-КП-антител у резус-отрицательных беременных. Профилактическое введение анти-КН(о)-иммуноглобулина.
32 – 36-я	УЗИ плода. Определение гемоглобина, гематокрита крови. Бактериологическое исследование вагинального мазка.

Показания для медико-генетического консультирования

1. Наличие наследственного заболевания у одного из родителей
2. Рождение ребенка с наследственным заболеванием
3. Наличие в семье наследственных болезней у близких родственников (братья, сестры и т.д.)
4. Рождение ребенка с врожденным пороком (пороками) развития
5. Рождение ребенка с задержкой умственного и/или физического развития
6. Супружеские пары, состоящие в кровнородственном браке
7. Семьи больных детей с наследственной патологией, выявленной в процессе проведения просеивающих программ
8. Семьи детей с нарушениями полового развития
9. Первичное бесплодие, привычное невынашивание беременности
10. Беременные женщины: а) испытавшие воздействие мутагенных и тератогенных факторов в первые 8 недель беременности; б) старше 35 лет; в) у которых при УЗИ выявлены задержка внутриутробного развития плода: слабое физическое развитие плода, пороки развития, многоводие, маловодие; г) страдающие тяжелыми хроническими болезнями: сахарный диабет, тиреотоксикоз, эпилепсия, шизофрения, ожирение, повышенная свертываемость крови.

Эффективность медико-генетического консультирования

Показатель	Эффективность
1. Обращаемость	около 10%
2. Направление без показаний	50%
3. Обратившиеся самостоятельно	10-80%
4. Прерывание беременности при выявлении: <ul data-bbox="218 882 1199 1215" style="list-style-type: none">- хромосомных болезней- пороков головного мозга- синдрома Тернера- других хромосомных аномалий	83% 76% 70% 30%

Профилактика наследственной патологии

Виды профилактики	Мероприятия
Первичная	Планирование деторождения, предупреждение зачатия больного ребенка
Вторичная	Дородовая диагностика генетической и врожденной патологии, прерывание беременности
Третичная	Предупреждение развития клинических проявлений болезни у детей с наследственными заболеваниями (диетотерапия), исключение приема лекарственных препаратов, провоцирующих развитие болезни (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы-примахин, сульфаниламиды; аномальная псевдохолинэстераза – дитилин; мутантная ацетилтрансфераза-изониазид и др.)

Характеристика основных типов популяционно-генетических профилактических программ

Тип профилактической программы	Первичная цель	Вторичная цель
Прекоцепционная	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

Методы пренатальной диагностики

Методы (группа)	Вид метода	Срок для проведения (неделя беременности)
Просеивающие	Медико-генетическое консультирование	До и во время беременности
	Определение в сыворотке крови беременной уровня АФП	16–20-я
	ХГЧ	16–20-я
	Неконъюгированный эстриол	16–20-я
	Ацетилхолинэстераза	16–20-я
	РАРР-А	11–12-я
Неинвазивные	Скрининговое (просеивающее) УЗИ	10–20–30-я
	Уточняющее УЗИ	В течение всей беременности
	МРТ	В течение всей беременности
Инвазивные	Хорионбиопсия	9–11-я
	Плацентобиопсия	11–18-я
	Амниоцентез	15–17-я
	Кордоцентез	18–22-я
	Биопсия кожи	14–16-я
	Биопсия мышц	18–22-я
	Фетоскопия	18–22-я

Методы пренатальной диагностики наследственной и врожденной патологии

<p>Просеивающие программы</p>	<p>Цель - формирование группы риска беременных по рождению детей с внутриутробной патологией</p>
<p>1. Определение в сыворотке крови беременной специфических веществ - маркеров внутриутробной патологии</p> <p>Концентрация α-фетопротеина (АФП)</p> <p>Содержание хорионического гонадотропина человека (ХГ)</p>	<p>Повышение концентрации АФП - риск рождения ребенка с синдромом Дауна (выявление до 20% случаев болезни)</p> <p>Повышение концентрации после I-триместра отмечается у 68% беременных, вынашивающих плод с хромосомной болезнью</p>

Содержание уровня
несвязанного эстриола

Содержание ассоциированного
с беременностью плазменного
белка А (РААР – А)

Анализ клеток или ДНК плода
из организма беременной

Значительное снижение
концентрации при наличии
у плода синдрома Дауна
Изменение концентрации
белка А наблюдается
I- триместре – маркер трисомий

Выделение клеток плода в
венозной крови матери (1 клетка
плода на несколько сотен тысяч
или миллионов клеток матери)
Обогащение крови матери плод-
ными клетками с помощью
флюороцесцентно-активируемой
клеточной сортировки (FACS);
диагностика методами ПЦР или
FISH. Определение пола плода или
наследственной патологии

Методы пренатальной диагностики наследственной и врожденной патологии

Методы исследования	Сроки исследования
<p data-bbox="73 529 527 582">Неинвазивные:</p> <p data-bbox="73 615 981 668">Ультразвуковое исследование (УЗИ)</p> <p data-bbox="73 696 768 749">Выявляемая патология</p>	<p data-bbox="1083 615 1763 668">С 10 недели беременности</p> <p data-bbox="1107 696 1734 839">Врожденные пороки развития</p>

Методы пренатальной диагностики наследственной и врожденной патологии

Инвазивные:	Выявляемая патология, осложнения
1. Хорионбиопсия и плацентобиопсия	Хромосомные нарушения, моногенные болезни Осложнения: неудачи процедуры – 1% небольшое кровотечение -10 % спонтанный аборт - 2% общие потери плода – 2,5 - 3 % ранняя хорионбиопсия (до 8 недель беременности)- риск развития редукционных пороков конечностей ложноположительные результаты - 4 % (патология хориона, а не плода)
2. Амниоцентез	Хромосомные нарушения, моногенные болезни Осложнения – 0,2%
3. Кордоцентез	Хромосомные болезни, наследственные болезни крови (гемоглобинопатии, коагулопатии, тромбоцитопении), иммунодефицитные состояния, внутриутробные инфекции (ВИЧ, краснуха, цитомегалия, парвовирус В19) Осложнения: внутриутробная гибель плода – до 6%; недонашивание беременности -9%

4. Биопсия тканей плода:

биопсия кожи

биопсия мышц

биопсия печени

5. Фетоскопия

6. Доимплантационная диагностика

Наследственные болезни кожи
(ихтиоз, эпидермолиз)

Наследственные болезни мышечной системы (мышечная дистрофия Дюшена)
Отсутствие белка дистрофина у больных
Гликогенозы.

Врожденные пороки развития

Осложнения: выкидыши – 7-8%

Хромосомные болезни: моногенные болезни (болезнь Тея-Сакса, гемофилия, миодистрофия Дюшенна, муковидоз, дефицит α -1-антитрипсина)


Показания для применения разных методов инвазивной пренатальной диагностики

Метод (материал)	Показания
Цитогенетическое исследование (клетки хориона, культивированные амниотические клетки или лимфоциты плода)	Возраст женщины к моменту родов 35 лет и старше; хромосомная мутация у одного из родителей; рождение предыдущего ребенка с хромосомной болезнью; низкий уровень АФП в сыворотке крови беременной; результаты УЗИ, предполагающие хромосомную болезнь у плода
Молекулярно-генетическое, биохимическое или иммунологическое исследование (хорион, амниотические клетки, кровь)	Высокий риск рождения ребенка с генной болезнью по результатам медико-генетического консультирования (ретро- или проспективного) или просеивающих программ выявления гетерозиготного носительства; диагностика инфекции плода, иммунодефицитов, иммунной несовместимости матери и плода
Патоморфологическое исследование (кожа и мышцы плода)	Высокий риск рождения ребенка с наследственным заболеванием кожи (ихтиозы, эпидермолизы), с мышечной дистрофией Дюшенна
Фетоскопия	Уточнение диагноза врожденных пороков развития

Показания для амниоцентеза:

- 1) Возраст беременной старше 35 лет
- 2) Отклонения от нормы показателей альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина и свободного эстриола в крови беременной
- 3) Наличие нескольких серьезных рисков осложнений беременности
- 4) Мертворождения, перинатальная смертность
- 5) Рождение предыдущего ребенка с хромосомными болезнями или множественными пороками развития
- 6) Хромосомная сбалансированная транслокация у родителей
- 7) Синдром ломкой X-хромосомы у ближайших родственников
- 8) Определение пола плода при риске наследственных X-сцепленных заболеваний (гемофилия)
- 9) Наследственные болезни обмена веществ
- 10) Воздействие тератогенных факторов на организм беременной в критические периоды развития
- 11) пороки развития и задержка внутриутробного развития по данным УЗИ
- 12) Риск внутриутробных инфекций (краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз)

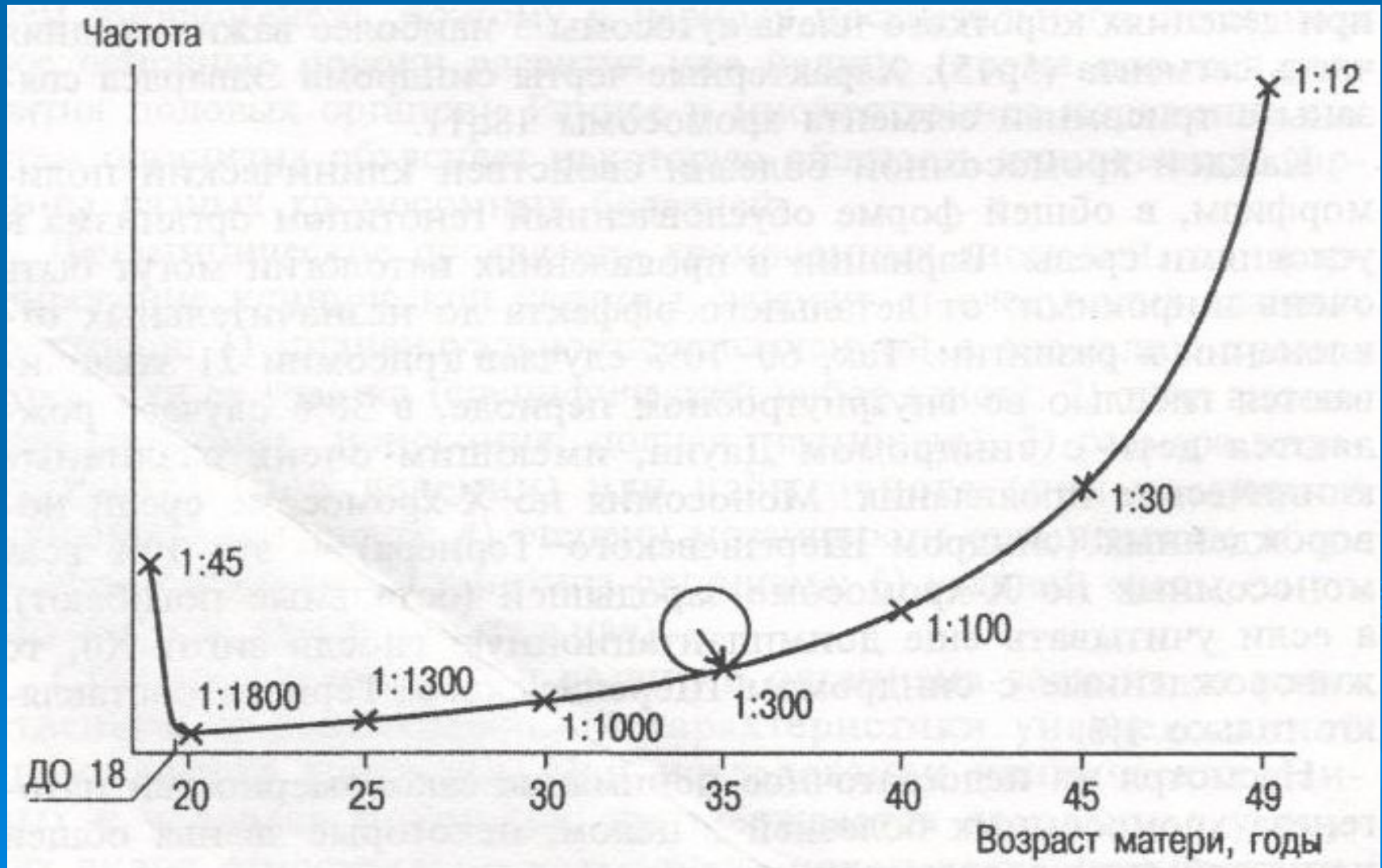
Условия проведения амниоцентеза

1. Точный диагноз наследственного заболевания у предыдущего ребенка
 2. Точные и достоверные методы диагностики заболевания, по поводу которого проводится пренатальная диагностика
 3. Риск заболевания существенно выше риска осложнений амниоцентеза
- 

Распознаваемость патологических плодов на основе семейного и популяционного просеивания

Болезни	Просеивающий метод	Распознаваемость, %	
		анализ семьи	Популяционное просеивание
Большие врожденные пороки развития	УЗИ плода	10	>70
Синдром Дауна	Возраст беременной	30	–
	Возраст беременной совместно с анализом ее сыворотки	–	>60
Доминантные и Х-сцепленные болезни	Семейное исследование и проверка на гетерозиготность	30–60	Выше, чем при анализе семьи
Рецессивные болезни	Проверка на гетерозиготность	<10	Около 100

Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери



Преимущества преимплантационной профилактики

Понятие и цель

Комплекс мероприятий, способствующих созданию оптимальных условий для созревания яйцеклетки, внутриутробного развития плода и рождения здорового ребенка

Мероприятия

1. Лечение хронических очагов инфекции (при наличии) у будущих родителей
2. Лечение хронических соматических заболеваний (оздоровление) будущих родителей
3. Оценка спермограммы
4. Планирование беременности
5. Соблюдение женщиной диеты, обогащенной витаминами и микроэлементами, в т.ч. фолиевой кислотой за 3 месяца до и 3 месяца после наступления беременности
6. Ранняя явка и постановка на учет беременной женщины
7. Выполнение всех обязательных методов обследования на протяжении всей беременности

Преимущества профилактики (до зачатия)

Сроки проведения	Методы профилактики
3 – 6 месяцев до зачатия и первые месяцы беременности	Прием витаминов С,Е, фолиевой кислоты Снижение риска рождения детей с дефектами нервной трубки (анэнцефалия, черепно-мозговая и спинномозговая грыжи)
Эффективность	Снижение частоты повторного рождения детей с ДНТ с 4,7% до 0,7 % (6 раз) Снижение частоты врожденных пороков развития у матерей с сахарным диабетом с 7-9 % до 2 %

Методы доклинической диагностики наследственных болезней

Методы	Цель
Массовый скрининг новорожденных	Раннее выявление наследственного заболевания и предупреждение развития клинических проявлений болезни
Этапы	<ol style="list-style-type: none">1. Взятие биологического материала (крови) у 100% новорожденных на 3-5 день жизни2. Доставка материала в диагностическую лабораторию3. Анализ материала (крови)4. Уточнение диагноза при положительном результате анализа5. Лечение больных, диспансеризация и контроль за лечением6. Медико-генетическое консультирование семьи больного

Условия проведения

1. Частота выявляемого заболевания в популяции 1:10000 и выше (крайне редко 1:20000 –1:40000)
2. Наличие точных методов биохимической или молекулярно-генетической диагностики болезни на доклинической стадии
3. Наличие эффективных методов профилактического лечения
4. Снижение жизнеспособности, инвалидность без своевременного профилактического лечения

Критерии методов

1. Экономичность (5-10 кратная)
2. Диагностическая значимость
3. Надежность и воспроизводимость
4. Доступность биологического материала

Эффективность программы

Обследование 50000 – 100000 новорожденных в год.

Характеристики болезней, по которым проводится массовое просеивание новорожденных

Болезнь	Частота среди новорожденных (в среднем)	Клинические показания	Возможность профилактического лечения	Наличие метода просеивающей диагностики
Фенилкетонурия	1:10 000	+	+	+
Врожденный гипотиреоз	1:5000	+	+	+
Врожденная гиперплазия надпочечников	1:5000	+	+	+
Галактоземия	1:40 000	+	+	+
Муковисцидоз	1:2500	+	-	+

Программа массового скрининга новорожденных

Заболевание	Диагностика	Лечение
Фенилкетонурия	Повышение концентрации фенилаланина в крови	Бесфенилаланиновые препараты Витамины, минеральные соли в виде фармакологических препаратов Лечение проводится под регулярным биохимическим контролем концентрации фенилаланина в крови: Первый месяц – 2 раза в неделю До 6 месяцев – еженедельно 6 месяцев – 1 год – 2 раза в месяц До 9 лет – ежемесячно С 9 лет – расширение диеты, под контролем

Заболевание	Диагностика	Лечение
Врожденный гипотиреоз (исследование проводится на 3-7 день жизни)	Снижения концентрации тироксина в плазме крови и увеличение содержания тиреотропного гориона (ТТГ) радиоиммунным и иммуноферментным методами	α –тироксин, лечение начинается до окончательного подтверждения диагноза. Лечение, начатое после 2 месяцев жизни, не эффективно
Врожденная гиперплазия надпочечников (объединяет 9 наследственных нарушений стероидгенеза)	Недостаточность 21 – гидроксилазы, приводящая к увеличению содержания 17- α -оксипрогестерона в крови	Заместительная гормональная терапия кортикостероидами

Бесфенилаланиловые препараты

Название	Возраст, годы	Фирма	Страна
Афенилак	0–1	«Нутритек»	Россия
Афенилак	1–3	«Нутритек»	Россия
Тетрафен 40	3 и старше	«Нутритек»	Россия
МД мил ФКУ – 0	0–1	«Херу»	Россия–Испания
МД мил ФКУ – 1	1–7	«Херу»	Россия–Испания
МД мил ФКУ – 3	7 и старше	«Херу»	Россия–Испания
ХР аналог	0–1	«Нутриция»	Голландия
ПАМ универсальный	1 и старше	«Нутриция»	Голландия

Пренатальная профилактика (во время беременности)

Болезни	Лечение
Адреногенитальный синдром у девочек	Применение дексаметазона
Метилмалоновая ацидурия	Применение витамина B12
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

Преко́нцепционная профилактика

Понятие и цель

Комплекс мероприятий, способствующих созданию оптимальных условий для созревания яйцеклетки, внутриутробного развития плода и рождения здорового ребенка

Мероприятия

1. Лечение хронических очагов инфекции (при наличии) у будущих родителей
2. Лечение хронических соматических заболеваний (оздоровление) будущих родителей
3. Оценка спермограммы
4. Планирование беременности
5. Соблюдение женщиной диеты, обогащенной витаминами и микроэлементами, в т.ч. фолиевой кислотой за 3 месяца до и 3 месяца после наступления беременности
6. Ранняя явка и постановка на учет беременной женщины
7. Выполнение всех обязательных методов обследования на протяжении всей беременности

**Показания
(по Холингсворт
с модификациями)**

- 1.** Риск рождения ребенка с врожденными пороками развития мультифакториального происхождения
- 2.** Наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, мертворождений, детей с врожденными пороками развития, пренатальной гипотрофией, преждевременных родов
- 3.** Наличие у женщины сахарного диабета, других эндокринных и метаболических болезней
- 4.** Наличие хронических соматических заболеваний у одного или обоих супругов
- 5.** Наличие профессиональной вредности у одного или обоих супругов
- 6.** Недостаточное или некачественное питание
- 7.** Долговременное употребление лекарственных препаратов.

Заболевания человека, обусловленные амплификацией тринуклеотидных повторов

Патология	Локализация гена	Тринуклеотидный повтор	Число повторов	
			норма	болезнь
Синдром ломкой X-хромосомы (<i>FRAXA</i>)	Xq27.3	<i>CGG/CCG*</i>	5–50; 50–200**	>200
Синдром ломкой X-хромосомы (<i>FRAXE</i>)	Xq27.3	<i>GCC/GGC</i>	6–25; 116–133**	>200
Синдром ломкой X-хромосомы (<i>FRAXF</i>)	Xq28	<i>GCC/GGC</i>	12–26	>900
Спинобульбарная мышечная атрофия	Xq11–12	<i>CAG/CTG</i>	17–26	40–52
Миотоническая дистрофия	19q13.3	<i>CTG/CAG</i>	5–27	50–1600
Хорея Гентингтона	4p16.3	<i>CAG/CTG</i>	11–34	>42
Спиномозжечковая атаксия I типа	6p21.3	<i>CAG/CTG</i>	25–36	43–81
Болезнь Мачадо–Джозефа	14q32.1	<i>CAG/CTG</i>	13–36	68–79
Атаксия Фридрейха	9p13	<i>GAA/TTG</i>	7–22	291–900

Наследственно обусловленные патологические реакции на лекарства

Генетический признак (вариант)	Провоцирующие лекарства	Патологические реакции
Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (полиморфная система)	Примахин, сульфаниламидные препараты (всего около 40)	Гемолиз эритроцитов
Медленное ацетилирование (полиморфизм ацетилтрансфераз)	Изониазид, гидранидин, сульфадимезин, диафенилсульфон	Побочные эффекты, характерные для каждого лекарства
Чувствительность к дигиталину (аномальная холинэстераза)	Дигиталин	Длительная остановка дыхания
Недостаточность метгемоглобинредуктазы	Диафенилсульфон, осингалин, примахин	Цианоз
Повышение внутриглазного давления после приема глюкокортикостероидов	Местное применение (глаза) глюкокортикостероидов	Повышение внутриглазного давления
Нестабильные гемоглобины (некоторые)	Окислители	Гемолиз эритроцитов
Злокачественная гипертермия	Средства для наркоза	Гипертермия
Метгемоглобинемия, индуцированная фенацетином	Фенацетин	Цианоз
Недостаточность гидроксилирования дифенина	Дифенин	Атаксия, нистагм
Аномальная дегидрогенация спартеина	Спартеин	Тяжелые побочные эффекты при лечении сердечной аритмии

Распознаваемость патологических плодов на основе семейного и популяционного просеивания

Болезни	Просеивающий метод	Распознаваемость, %	
		анализ семьи	Популяционное просеивание
Большие врожденные пороки развития	УЗИ плода	10	>70
Синдром Дауна	Возраст беременной	30	–
	Возраст беременной совместно с анализом ее сыворотки	–	>60
Доминантные и Х-сцепленные болезни	Семейное исследование и проверка на гетерозиготность	30–60	Выше, чем при анализе семьи
Рецессивные болезни	Проверка на гетерозиготность	<10	Около 100

Сравнительная характеристика методов пренатальной диагностики с использованием трансабдоминальной техники взятия образцов (по материалам ВОЗ)

Метод	Успешные процедуры, %	Срок беременности, нед	Кариотипирование		Частота потери плода, %
			время до результата	надежность	
1	2	3	4		5
Биопсия хориона	>99	≥9	Часы – 10 дней	Очень высокая	1–8
Амниоцентез	>99	≥15	10–20 дней	Очень высокая	1
Кордоцентез	>95	≥18	3–4 дня	Очень высокая	1–2

Патологические состояния, обусловленные загрязнением окружающей среды токсикантами

Патологическое состояние (болезнь)	Токсический фактор	Источник	Клинические проявления
Болезнь “минамата”	Соединения ртути	Рыбопродукты, содержащие ртуть (метилртуть), 50 мг/кг	Нервно-паралитические расстройства, головная боль, параличи, слабость, потеря зрения, в некоторых случаях- смерть
Болезнь “итай-итай”	Соединения кадмия	Рис, содержащий соединения кадмия Токсическая концентрация – 200мг/кг и более. Промышленные выбросы.	Апатия, повреждение почек, размягчение костей, иногда-смерть. Кадмий накапливается в основном в почках и печени. “Кадмиевая болезнь” горожан проявляется в гипертонии, ишемической болезни сердца, почечной недостаточности.
Болезнь “юшо”	Полихлорированные бифенилы	Бифенилы содержатся в холодильных агрегатах (очистка рисового маса); ядохимикатах, применяемых для борьбы с вредителями в сельском хозяйстве, выбросах мусоросжигающих заводов	

Патологическое состояние (болезнь)	Токсический фактор	Источник	Клинические проявления
Болезнь “желтые дети”	Несимметричный диметилгидрозин (гептил), азотный тетраоксид (соединения I класса опасности)	Продукты уничтожения баллистических межконтинентальных ракет	<p>Рождение детей с выраженной желтухой, поражением центральной нервной системы.</p> <p>В регионах заражения в 2-3 раза выросла заболеваемость новорожденных, повысились показатели детской смертности.</p> <p>Контакты с токсическими веществами проводили к кожным “ожогам” – гнойничковым заболеваниям.</p>
“Чернобыльская болезнь”	<p>Радионуклиды (около 30); кrypton – 85; йод-131; цезий-137; плутоний-239 .</p> <p>Вырос радиоактивных веществ составил 77кг, площадь поражения составила около 160 тыс.кв.км; от радиации пострадало около 9 мин. человек (Украина, Россия, Белоруссия, некоторые страны Восточной Европы)</p>	Взрыв реактора на Чернобыльской АЭС в апреле 1986г.	<p>Повышение заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекционными болезнями, значительное снижение рождаемости.</p> <p>Частота мутаций увеличилась среди детей в 2,5 раза; частота врожденных пороков развития выросла до 20%; частота психических расстройств у новорожденных достигла 30%.</p>

Патологическое состояние (болезнь)	Токсический фактор	Источник	Клинические проявления
Злокачественные опухоли, инфекционные болезни, суициды, высокая детская смертность	Радионуклиды	Испытания атомной бомбы на Семипалатинском ядерном полигоне (1949-1989)	Рост онкологических, инфекционных болезней, хромосомных aberrаций, показателей детской смертности

Воздействие тяжелых металлов на организм человека

Загрязнители	Патология
Мышьяк	Рак легких, кожные болезни, болезни крови, в т.ч. анемия
Бериллий	Дерматиты, язвы, воспаление слизистых оболочек
Кадмий	Злокачественные опухоли, острые и хронические респираторные заболевания, нарушение функции почек
Ртуть	Поражение нервной системы, ослабление памяти, нарушение сенсорных функций и координации, почечная недостаточность
Свинец	Нарушение процессов кроветворения, повреждение печени, почек, нервной системы
Хром	Рак легких, органов желудочно-кишечного тракта, дерматиты
Никель	Астма, нарушение дыхательной системы, врожденные пороки развития, рак носа и легких

Врожденные пороки развития подлежащие обязательной регистрации

1. Множественные пороки развития (два и более у ребенка)
2. Синдром Дауна
3. Анэнцефалия
4. Открытая спинномозговая грыжа
5. Задняя черепномозговая грыжа
6. Расщелины губы и неба
7. Редукционные пороки (отсутствие конечностей и пальцев)
8. Полидактилия (дополнительные пальцы) рук и ног
9. Атрезия пищевода
10. Атрезия ануса
11. Дефект передней стенки живота (омфалоцеле)
12. Отсутствие ушной раковины (двустороннее или одностороннее)

Карта регистрации врожденного порока развития

1. Ф.И.О. матери, возраст (полных лет)
2. Место рождения ребенка, дата рождения
3. Пол, масса при рождении
4. Место регистрации порока
5. Беременность: доношенная, недоношенная
6. Домашний адрес (полный) телефон: служебный, домашний, мобильный
7. Место работы, должность
8. Ф.И.О. отца, возраст (полных лет)
9. Порядковый номер беременности и родов
10. Брак зарегистрированный, незарегистрированный
11. Кровнородственный брак (да, нет)
12. Течение настоящей беременности: без осложнений
с осложнениями (характер)

Частота отдельных форм врожденных пороков развития в городских популяциях Казахстана (на 1000 рождений)

Популяции	МВПР	СД	А	ЧМГ	СМГ	ДНТ	РГ+РН	АП	АА	П	РП	Всего
1. Алматы	3,13	1,38	0,31	0,11	0,56	0,99	1,02	0,24	0,16	0,58	0,30	6,45
2. Караганда	2,48	1,10	0,36	0,02	0,45	0,83	1,06	0,17	0,19	0,21	0,11	5,07
3. Шымкент	1,85	1,03	0,26	0,08	0,55	0,89	1,33	0,11	0,11	0,32	0,26	4,96
4. Павлодар	2,38	0,95	0,48	-	0,57	1,05	0,76	0,33	0,05	0,05	0,09	4,72
5. Тараз	2,53	1,28	0,19	0,03	0,45	0,67	1,12	0,29	0,29	0,51	0,16	5,58
6. Семей	2,13	1,18	0,24	0,03	0,38	0,65	1,39	0,26	0,24	0,47	0,15	5,29
7. Усть-Каменогорск	2,65	1,07	0,36	-	0,32	0,68	0,90	-	0,11	0,43	0,14	4,91
8. Астана	3,50	1,60	0,53	0,03	0,33	0,90	1,03	0,30	0,13	0,73	0,23	6,84
Средняя частота	2,68	1,24	0,34	0,05	0,47	0,86	1,08	0,22	0,17	0,45	0,21	5,67

Удельный вес ВПР в структуре перинатальной и младенческой смертности (в%)

	Мертворожденные	Умершие до 7 дней	ПС	Младенческая смертность
□ Алматы	11,4	15,3	13,5	15,0
□ Караганда	9,3	12,1	10,6	11,6
□ Астана	11,5	13,8	12,6	9,0
4. Шымкент	11,6	11,2	11,4	8,3
5. Тараз	9,8	19,7	14,7	9,9
6. Усть-Каменогорск	15,3	15,7	15,5	14,9
7. Павлодар	11,9	13,8	12,8	12,5
8. Семей	5,1	19,8	10,7	15,1
Средняя оценка	10,7	14,7	12,7	12,7

Динамика ВПР в структуре причин перинатальной и младенческой смертности в г. Алматы

Годы	Перинатальная смертность		Младенческая смертность	
	Всего ВПР	ВПР-основное заболевание	Всего ВПР	ВПР-основное заболевание
1980	15,4	10,9	14,3	9,6
1987	17,2	16,1	21,7	18,7

Гипо - аплазия ушной раковины - 0,16

(Алматы – 0,21; Павлодар – 0,05) на 1000 рождений.

Эмбриональная пупочная грыжа (омфолоцеле) - 0,17

Врожденный вывих тазобедренного сустава -2,55

(минимальная и максимальная оценки различались почти в 20 раз)

Врожденные пороки сердца – 3,09

(максимальная – 6,22 в Таразе;

минимальная – 2,23 в Караганде)

Средний возраст матерей, родивших детей с СД был равен 30,9 лет,

Отцов – 32,7 года, в контроле соответственно 26 лет и 28,3 года (различия достоверны).

Возраст матерей, родивших детей с синдромом Дауна, 35 лет и старше составил 36,2%; в контроле - 6,5% (различия более чем в 5 раз).

Частота кровнородственных браков в популяции г. Алматы(%)

Национальность	Популяция	Семьи с ВПР	
Казахи	0,67	1,33	> 2 раза
Русские	0,09	0,21	> 2 раза
Уйгуры	3,66	-	> 3,5 раза
Корейцы	2,74	-	
Немцы	3,61	-	
Прочие национальности	3,70	-	
Всего	0,44	1,73	> 4 раза

Осложнения беременности у матерей, родивших детей с ВПР (%)

Пороки

Характер осложнения	МВПР	СД	МФ	Всего	Контроль
1. Многоводие	6,1	3,7	5,7	5,2	0,7
2. Маловодие	-	0,9	0,8	0,6	0,1
3. Угроза прерывания беременности	27,8	25,9	22,8	23,6	18,7
4. ОРВИ до 12 недель беременности	12,2	15,7	23,01	18,9	2,2
5. Действие вредных факторов до 12 недель беременности	2,6	6,5	6,3	5,4	1,0
6. Ранние спонтанные аборты в анамнезе	14,8	11,4	11,6	11,2	5,3
7. Мертворождение в анамнезе	3,6	2,3	6,3	3,0	0,6

Частота расщелин лица среди родственников больных с РГ±РН (в %)

1. Матери	1,4
2. Отцы	1,1
3. Сибсы	3,8
4. Родственники I степени родства	2,5
5. Родственники II степени родства	0,3
6. Родственники III степени родства	0,2

Источники радиации

