

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ



**Карплюк Т.И.,
учитель биологии
высшей категории
МОУ СОШ № 9
г. Усть-Кут**



Родила царица в ночь
Не то сына, не то дочь;
Не мышонка, не лягушку,
А неведому зверюшку.

А.С.Пушкин

Ежегодно в нашей стране рождается **200** тыс. детей
с наследственными заболеваниями

1956 г. - 700 наследственных заболеваний

1986 г. - 2000 наследственных заболеваний

1992 г. – 5710 наследственных заболеваний

Наследственные заболевания

Генные

Повреждения ДНК на уровне гена.

Большинство болезней являются болезнями обмена веществ

Хромосомные

Геномные мутации или структурные изменений отдельных хромосом.

Вызывают многочисленные пороки развития, зачастую несовместимые с жизнью

Полигенные, или мультифакториальные

Взаимодействие генотипа и среды

Болезни обмена веществ, нервно-психические заболевания, пороки развития

Генные заболевания

Аутосомно-доминантное наследование:

- Полидактилия
- Синдактилия
- Брахидактилия
- Синдром Марфана («паучьи пальцы»)
- Ахондроплазия (карликовость)

Аутосомно-рецессивное наследование:

- Альбинизм
- Фенилкетонурия
- Серповидно – клеточная анемия
- Ихтиоз
- Прогерия (раннее старение)

Наследование, сцепленное с X-хромосомой:

- Гемофилия
- Дальтонизм
- Коричневая окраска эмали зубов

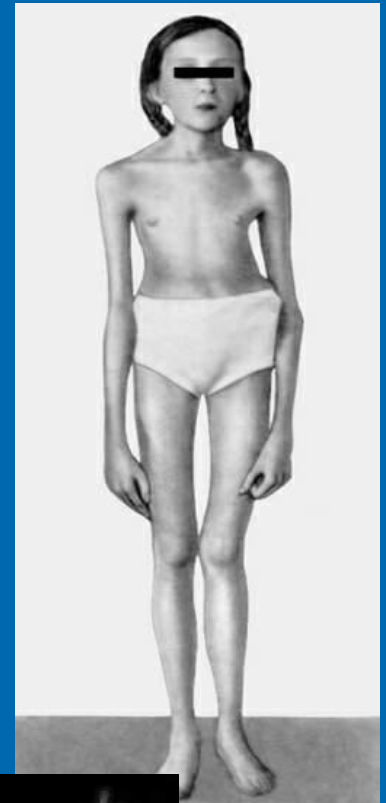
Наследование, сцепленное с Y-хромосомой:

- Гипертрихоз
- Кожные перепонки между пальцами ног

СИНДРОМ МАРФАНА

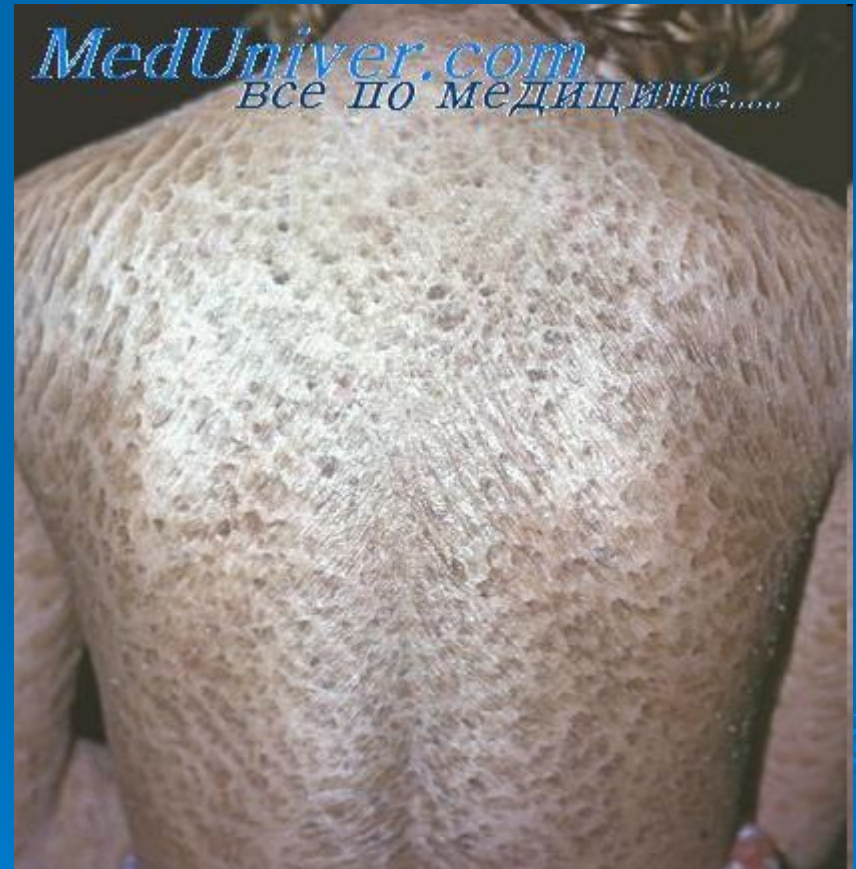
Наследственное заболевание соединительной ткани , проявляющееся изменениями скелета: высоким ростом с относительно коротким туловищем , длинными паукообразными пальцами (арахнодактилия), разболтанностью суставов , часто сколиозом , кифозом , деформациями грудной клетки , аркообразным небом . Характерны также поражения глаз . В связи с аномалиями сердечно-сосудистой системы средняя продолжительность жизни сокращена.

Высокий выброс адреналина , характерный для заболевания, способствует не только развитию сердечно-сосудистых осложнений, но и появлению у некоторых лиц особой силы духа и умственной одаренности. Способы лечения неизвестны. Считают, что ею болели Паганини, Андерсен, Чуковский.



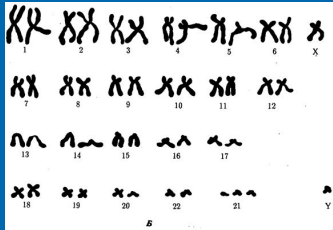
ИХТИОЗ

Ихтиоз (греч. - рыба) — наследственный дерматоз, характеризующийся диффузным нарушением ороговения по типу гиперкератоза, проявляется образованием на коже чешуек) напоминающих рыбы.

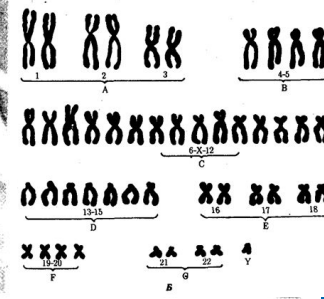


Хромосомные болезни

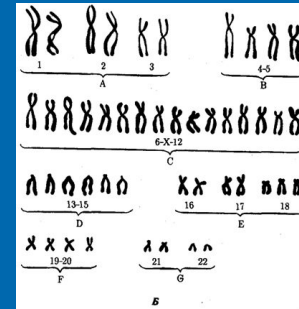
- Синдром Дауна
Трисомия по 21 паре хромом



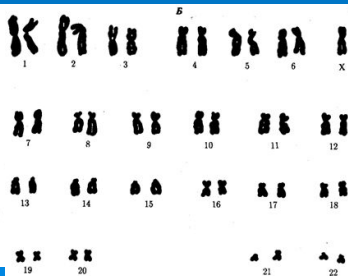
- Синдром Патау
Трисомия по 13 паре хромосом



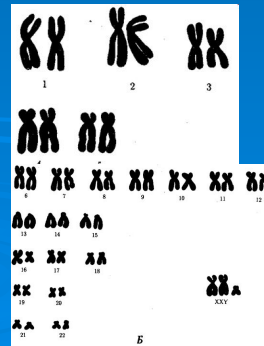
- Синдром Эдвардса
Трисомия по 18 паре хромом



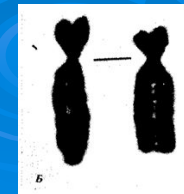
- Синдром Шершевского-Тернера
ХО



- Синдром Клайнфельтера
а
ХХУ

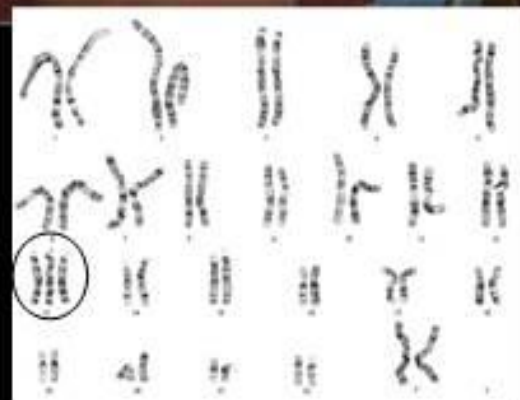
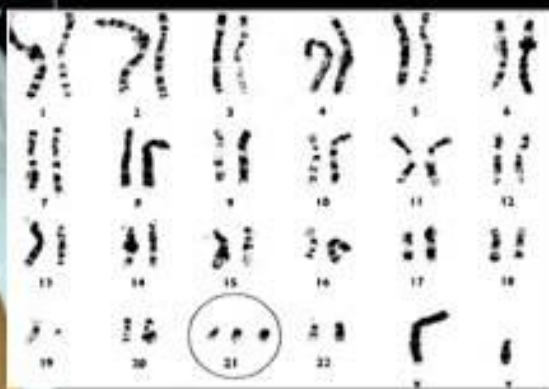


- Синдром «кошачьего крика»
Делеция короткого плеча 5-й хромосомы

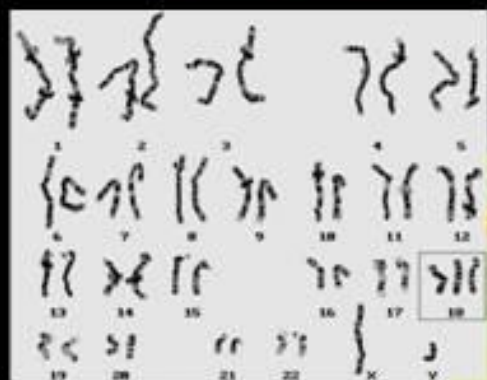




Синдром Дауна



Синдром Патау



Синдром Эдвардса



Полигенные, или мультифакториальные

- Сахарный диабет
- Туберкулез
- Гипертония
- Шизофрения
- Язвенная болезнь
- Ишемия
- Псориаз
- Бронхиальная астма
- Ревматизм
- Эпилепсия

92 % от общего
числа
наследственных
патологий

Частота
увеличивается с
возрастом:
Дети - 10%
Пожилые люди -
30%

- Врожденный вывих бедра
- Косолапость
- Расщелина губы и неба
- Гидроцефалия
- Анэнцефалия
- Спинно-мозговая грыжа
- Стеноз привратника



□ Расщелины губы и неба
составляют 86,9% от всех
врожденных пороков
развития лица

Анэнцефалия

- отсутствие костей мозгового черепа и тканей головного мозга
- диагностируется с 10-14 недель
- порок не совместим с жизнью
- абсолютное показание к прерыванию беременности в любом сроке



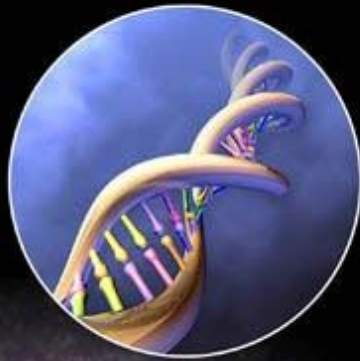
Spina bifida

- порок развития позвоночника, сочетающийся с грыжей мозговых оболочек – менингоцеле или менингомиелоцеле

Выявление возможно со II триместра (14-18 недель)



Генетика человека – одна из теоретических основ медицины



«Наши врачи должны как азбуку знать законы наследственности... Воплощение в жизнь научной истины о законах наследственности поможет избавить человечество от многих скорбей и горя»

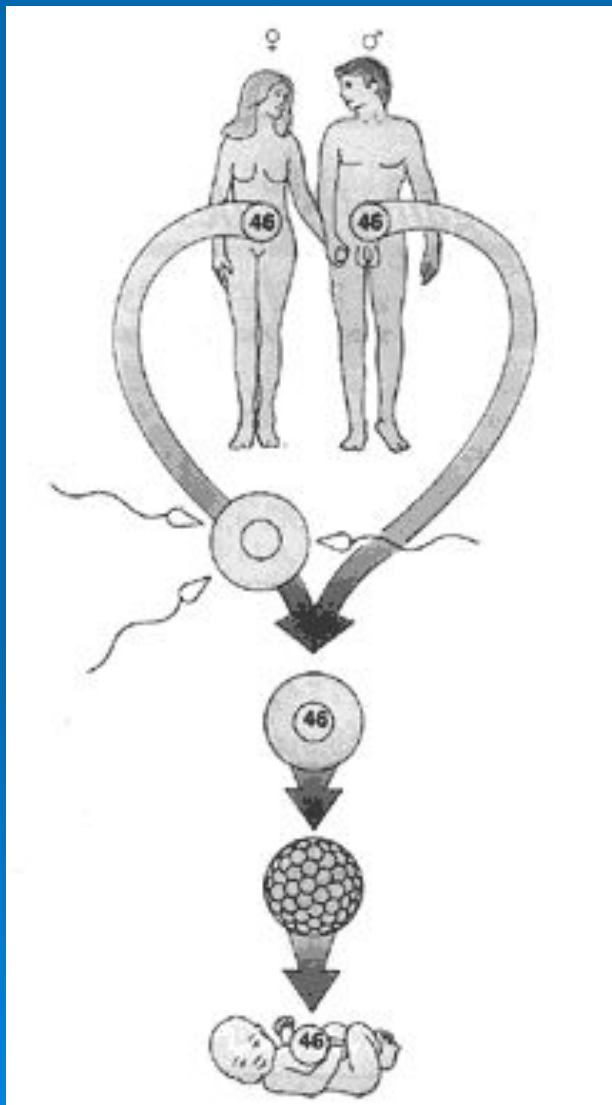
Академик И.П.Павлов



Генетика человека - одна из наиболее интенсивно развивающихся отраслей науки. Она является теоретической основой медицины, раскрывает биологические основы наследственных заболеваний. Знание генетической природы заболеваний позволяет вовремя поставить точный диагноз и осуществить нужное лечение.

© JEFF JOHNSON

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ



- На фенотипическом уровне:
 - Ослабление действия мутагенов
 - Предупреждение действия мутагенов
 - Применение антимутагенов (витамин Е, гистамин, глутатион, серотонин, резерпин)
- Отказ от близкородственных браков
- На генотипическом уровне – медико-генетическое консультирование

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Мутагены — вещества, вызывающие генетические изменения



Мутагенные факторы

Физические

- Все виды излучения (ионизирующее, рентгеновское, ультрафиолетовое и др.)

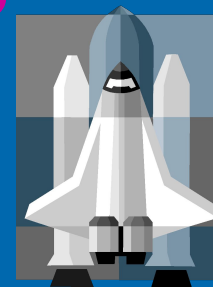
Химические

- Различные химические вещества (соли тяжелых металлов, алкилирующие соединения, нитросоединения, некоторые кислоты и др.)

Биологические

- Вирусы, подвижные (мобильные генетические элементы – транспозоны)

Откуда берется мутаген?

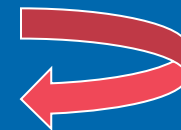
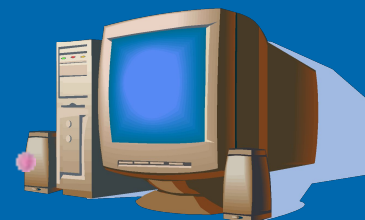
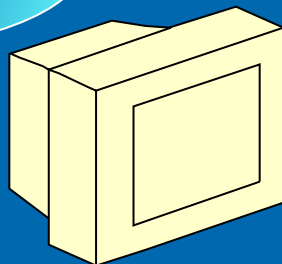


излучение

радиоактивное

рентгеновское

ультрафиолетовое



Солнце, УЗИ, флюорография, рентгенологическое обследование, компьютер, сотовый телефон, бытовая техника (СВЧ, телевизор)



ДНК



Поврежденная ДНК



мутация

Химические и биологические мутагены

1. Соли ртути;
2. Соли свинца;
3. Формалин;
4. хлороформ;
5. Акридиновые красители.



делеция

транслокация

мутация



A green starburst shape with a white outline, containing the word 'мутация' in red. A red arrow points from the 'транслокация' box to this starburst.

вирус



A green starburst shape with a white outline, containing the word 'вирус' in red. A red arrow points from this starburst to the 'ген' box.

ген



A grey rectangular box with a white outline, containing the word 'ген' in red. A red arrow points from this box to the 'мутация' starburst.

алкоголь

НИКОТИН

**Наркотические
вещества**

**Действие
на
гаметы**

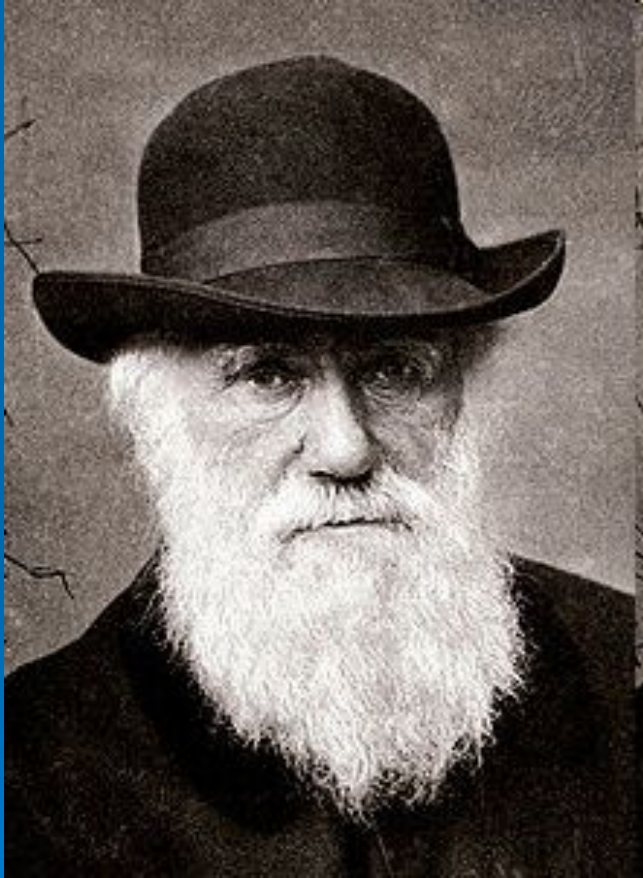
**Замедление
роста
зародыша**

**Тормозят
развитие
нервных
клеток**

**Функциональ
ные
расстройства**

мутации

Опасность близкородственных браков

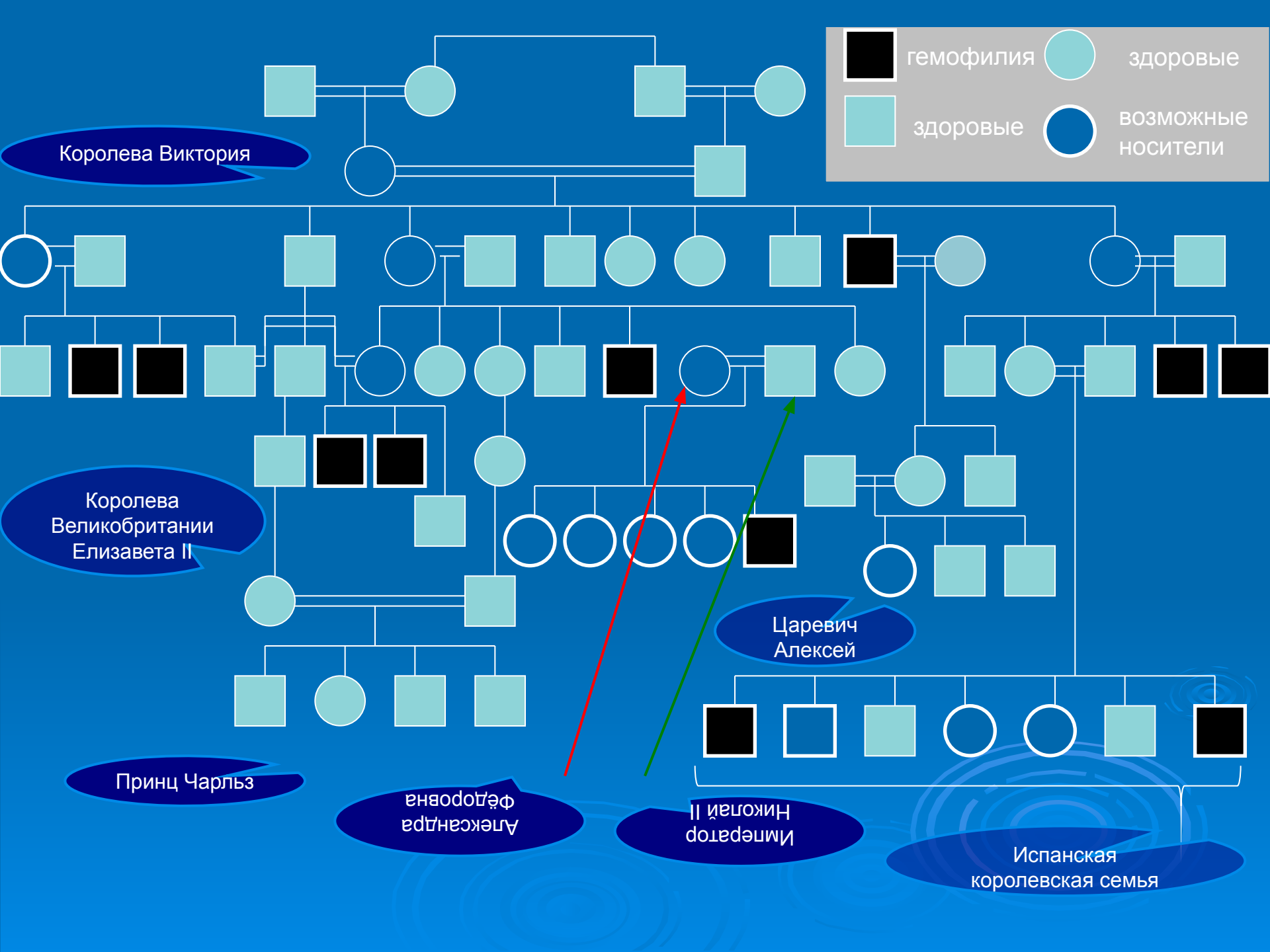


Наглядным примером может послужить семья знаменитого натуралиста Чарльза Дарвина, который был женат на своей двоюродной сестре Эмме Веджвуд.

У них родились десять детей, трое из которых умерли в возрасте 10 и менее лет: второй ребёнок и первая дочь, Анна Элизабет, умерла, вероятно всего, из-за туберкулёза; вторая дочь, Мэри Элеонора, скончалась по неизвестной причине через 23 дня после рождения; последний ребёнок, Чарльз Уоринг, прожил 18 месяцев и умер от скарлатины.

При этом ещё трое из шести детей Дарвина, долгое время состоявших в браке, страдали бесплодием.

О негативном влиянии близкородственных браков на потомство задумывался и сам Чарльз Дарвин. «Он наблюдал явление инбредной депрессии в опытах на растениях, и это привело его к мысли о том, что слабое здоровье его детей может быть связано с женитьбой на двоюродной сестре», — замечает г-н Берра.



МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Цель – предупредить рождение больного ребенка

Задачи:

1. Установление точного диагноза наследственной патологии.
2. Пренатальная (дородовая) диагностика врожденных и наследственных заболеваний различными методами (ультразвуковыми, цитогенетическими, биохимическими, молекулярно-генетическими).
3. Определение типа наследования заболевания.
4. Оценка величины риска рождения больного ребенка и оказание помощи в принятии решения.
5. Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.



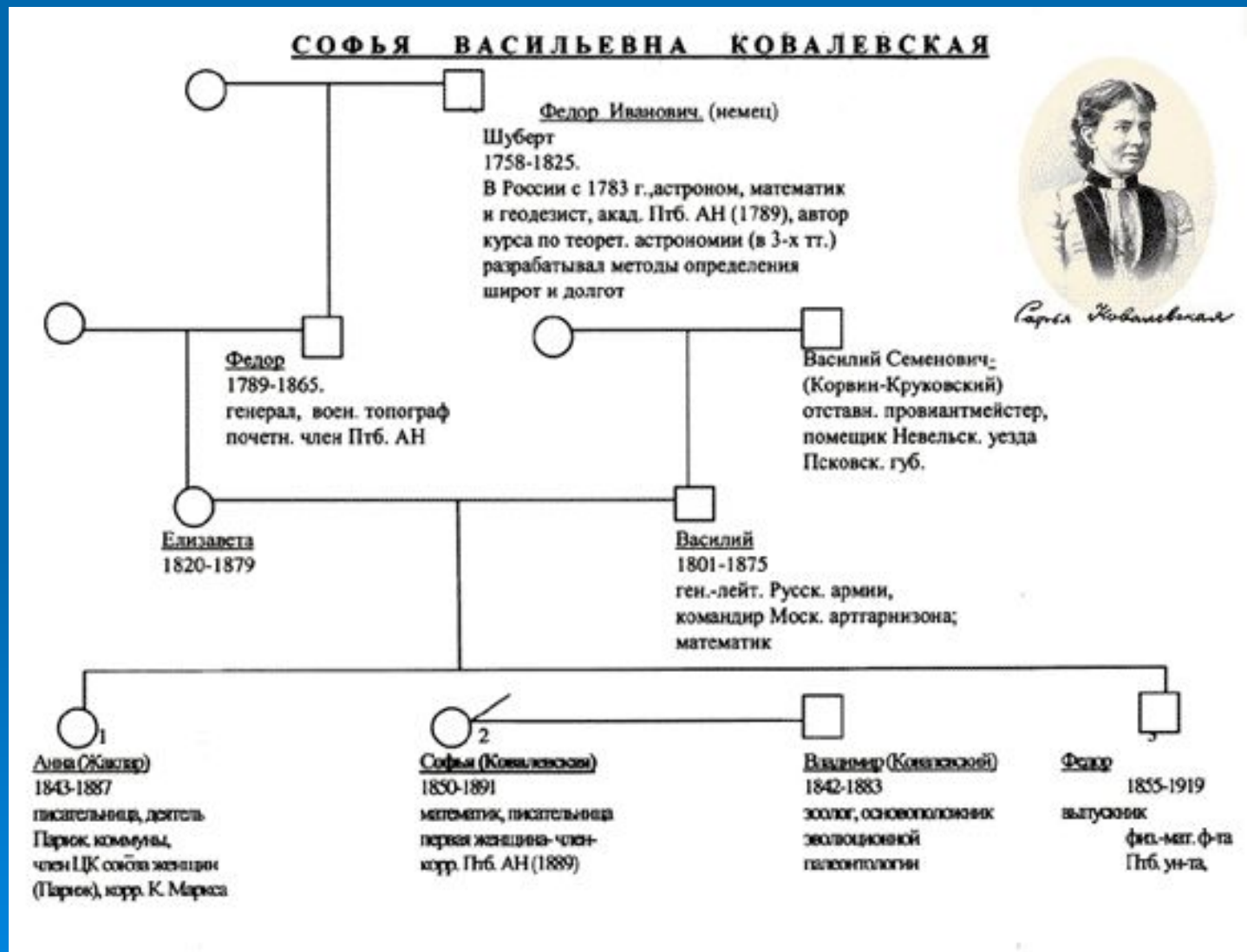
Трудности исследования генетики человека

- невозможность экспериментального скрещивания
- медленная смена поколений
- малое количество потомков в каждой семье
- сложный кариотип
- большое число групп сцепления

Генеалогический метод

Сущность генеалогического метода состоит в изучении родословных в тех семьях, в которых есть наследственные заболевания. Этот метод помог установить закономерности наследования очень большого числа самых различных признаков у человека, как нормальных, подобных цвету глаз, цвету и форме волос и т.п., так и сопутствующих наследственным болезням.

Родословная семьи С. Ковалевской



Родословная семьи Пушкина

ж

Генеалогический метод

не только даёт возможность
объяснить появление
нежелательного признака,
но и служит целям
диагностики степени риска в
генетических ситуациях

Близнецовый метод

помогает выявить
наследование
мультифакториальных
болезней



Близнецовый метод

Близнецовый метод дает возможность выяснить наследственную предрасположенность человека к ряду заболеваний.

Близнецы	Конкордантность МБ, %	Конкордантность ДБ, %	Коэффициент наследуемости, %
Группа крови	100	46	
Туберкулез	66	23	
Эпилепсия	67	3	
Шизофрения	70	13	
Гипертония	70	13	
Сахарный диабет	84	37	
Скарлатина	57	41	

Близнецовый метод

Близнецовый метод дает возможность выяснить наследственную предрасположенность человека к ряду заболеваний.

Близнецы	Конкордантность МБ, %	Конкордантность ДБ, %	Коэффициент наследуемости, %
Группа крови	100	46	100
Туберкулез	66	23	55,8
Эпилепсия	67	3	66
Шизофрения	70	13	68,7
Гипертония	70	13	68,7
Сахарный диабет	84	37	74,6
Скарлатина	57	41	27,1

Цитогенетический метод

Использование данного метода позволило выявить группу болезней, связанных либо с изменением числа хромосом, либо с изменениями их структуры. Такие болезни получили название **геномных** и **хромосомных** соответственно.



Цитогенетический метод



24-цветная FISH хромосом человека:
а - метафазная пластинка
(Рубцов Н. Б., Карамышева Т. В.
Вестн. ВОГиС, 2000)



24-цветная FISH хромосом человека:
б - раскладка хромосом.
(Рубцов Н. Б., Карамышева Т. В.
Вестн. ВОГиС, 2000)

Биохимический метод

Использование данного метода позволяет выявить нарушения обмена веществ.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

- У больных нарушено превращение аминокислоты . фенилаланина в тирозин из-за резкого снижения активности фермента фенилаланин-гидроксилазы. В результате содержание фенилаланина в крови и моче больных значительно возрастает. Далее фенилаланин превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая является нейротропным ядом и нарушает формирование миелиновой оболочки вокруг аксонов центральной нервной системы.
- Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым, но в первые же недели в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развивается повышенная возбудимость, судорожный синдром, склонность к дерматитам, моча и пот больных имеют характерный "мышинный" запах, но главными симптомами ФКУ являются судорожные припадки и олигофрения. Большинство больных — блондины со светлой кожей и голубыми глазами, что определяется недостаточным синтезом пигмента меланина.

Биохимический метод

- Диагноз заболевания устанавливается на основании клинических данных и результатов биохимического анализа мочи (на фенилпировиноградную кислоту) и крови (на фенилаланин). С этой целью несколько капель крови на фильтровальной бумаге подвергают хроматографии и определяют содержание фенилаланина. Иногда используют пробу Феллинга — в 2,5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 5% раствора треххлористого железа и уксусной кислоты. Появление сине-зеленого окрашивания указывает на наличие заболевания.
- Метод лечения фенилкетонурии в настоящее время хорошо разработан. Он состоит в назначении больному диеты (овощи, фрукты, варенье, мед) и специально обработанных гидролизатов белков с низким содержанием фенилаланина (лофелак, кетонил, минафен и др). В настоящее время разработаны методы дородовой диагностики. Ранняя диагностика и профилактическое лечение предупреждают развитие болезни.

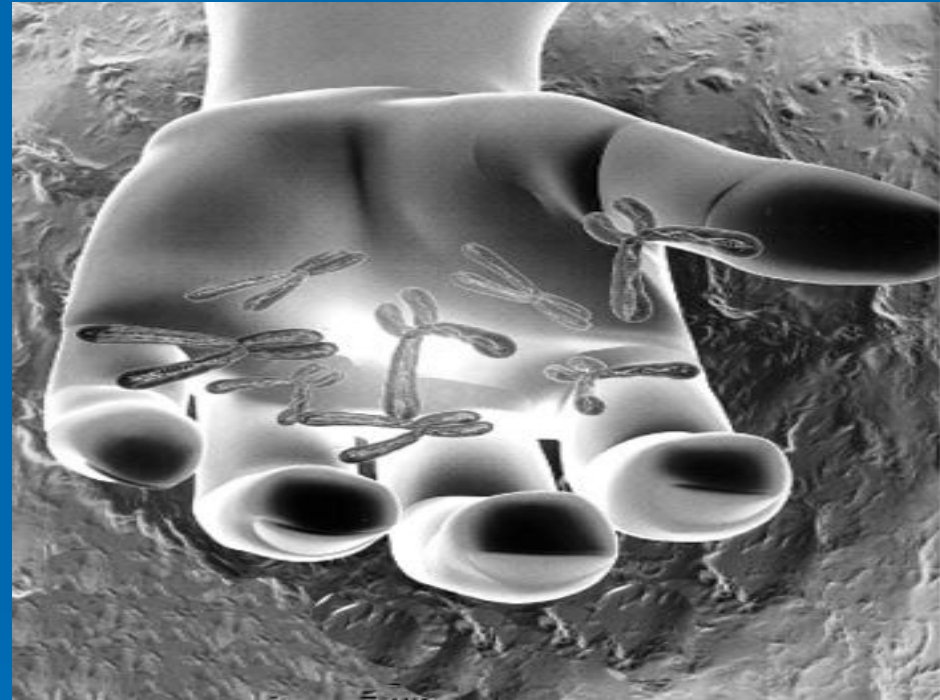
Цитогенетический метод

ПРОЕКТ «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА»

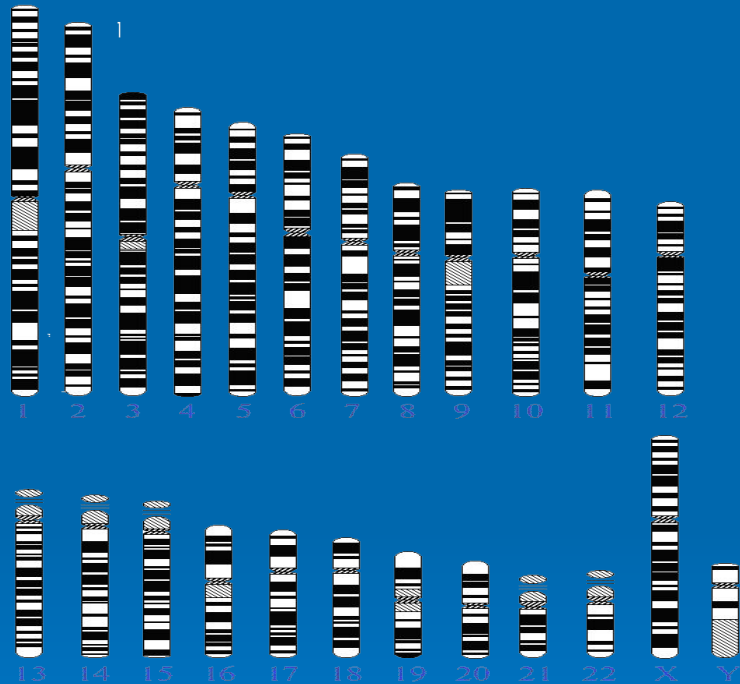
2001 Обнародованы первые наброски полной последовательности генома человека одновременно Проектом «Геном человека» (Human Genome Project) и Celera Genomics.

2003 (14 апреля) Проект «Геном человека» успешно завершён: 99 % генома секвенировано с точностью 99.99%. Пресс-релиз Human Genome Project от 14 апреля 2003 г.

2008 Стартовал международный проект по расшифровке геномов 1000 человек. Проект по расшифровке 1000 геномов.



Цитогенетический метод



Создание
генетического
паспорта
больного



ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пренатальный скрининг



**Забор крови
матери**



**Консультация
генетика**

**Определение уровня
биохимических
маркеров**



**Кариотипирование
плода по показаниям**

**расчет риска
Life Cycle (Wallac)**



Cut-off 1:250

Методы инвазивной пренатальной диагностики

- Биопсия хориона - 8-12 нед.
- Амниоцентез – 13-22 нед.
- Кордоцентез – с 18 нед.
- Плацентоцентез – 2 триместр
- Биопсия кожи плода – 2 триместр

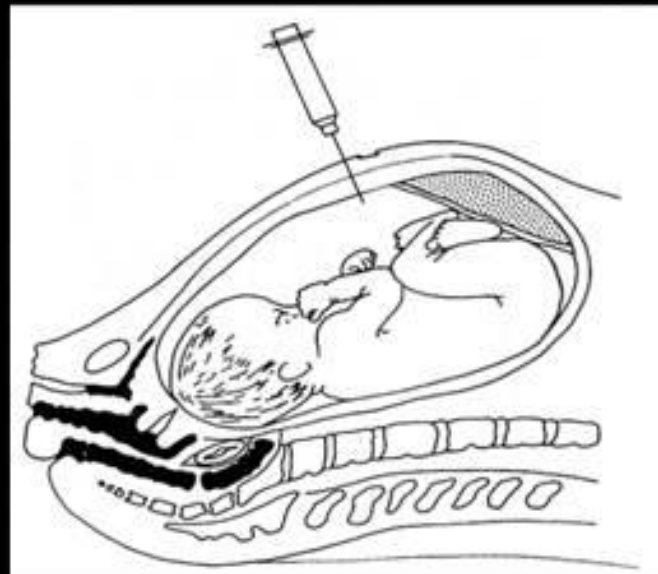
Биопсия хориона

заключается в получении клеток ворсинчатого хориона. Взятие проб проводят трансцервикально или трансабдоминально в 8-12 недель беременности под контролем УЗИ. В полость матки вводят полиэтиленовый гибкий катетер, под визуальным контролем, продвигают его к месту локализации плаценты и далее между стенкой матки и плацентарной тканью. Затем аспирируют хориальную ткань, которую в дальнейшем исследуют.

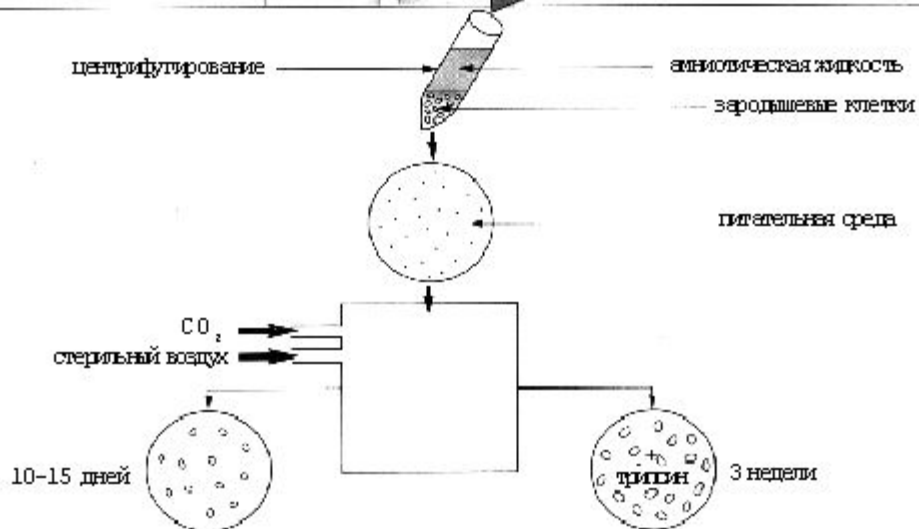
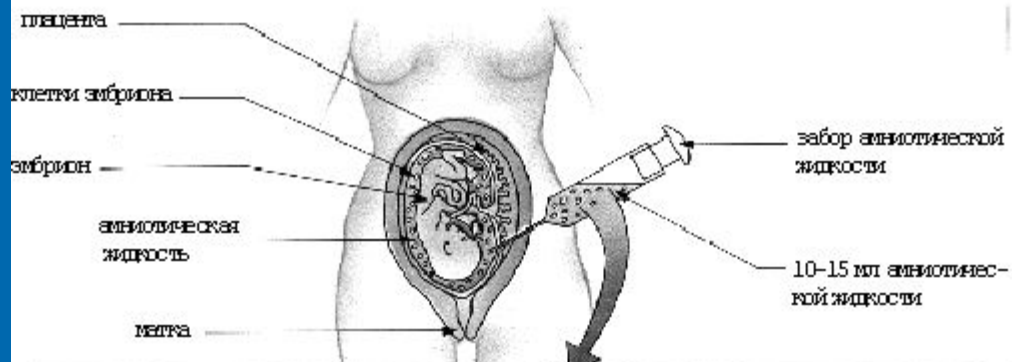


Амниоцентез

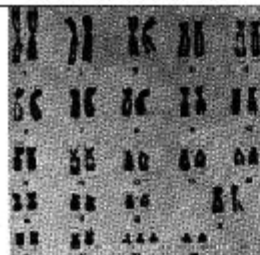
— операция, целью которой является получение околоплодных вод, выполняют под ультразвуковым контролем, выбирая наиболее удобное место пункции в зависимости от расположения плаценты и мелких частей плода



ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

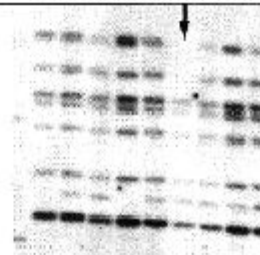


Хромосомный анализ



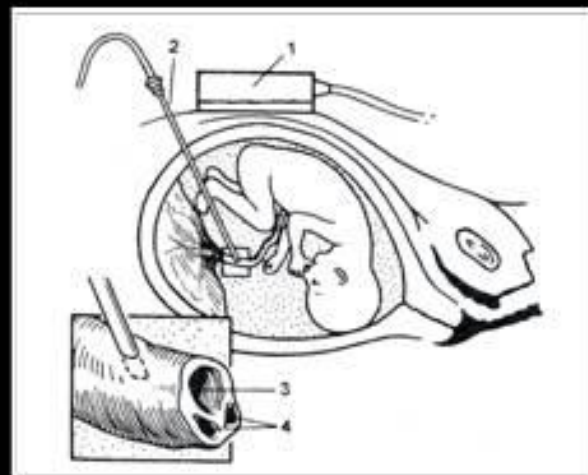
Аномальные хромосомы

Вишомический анализ

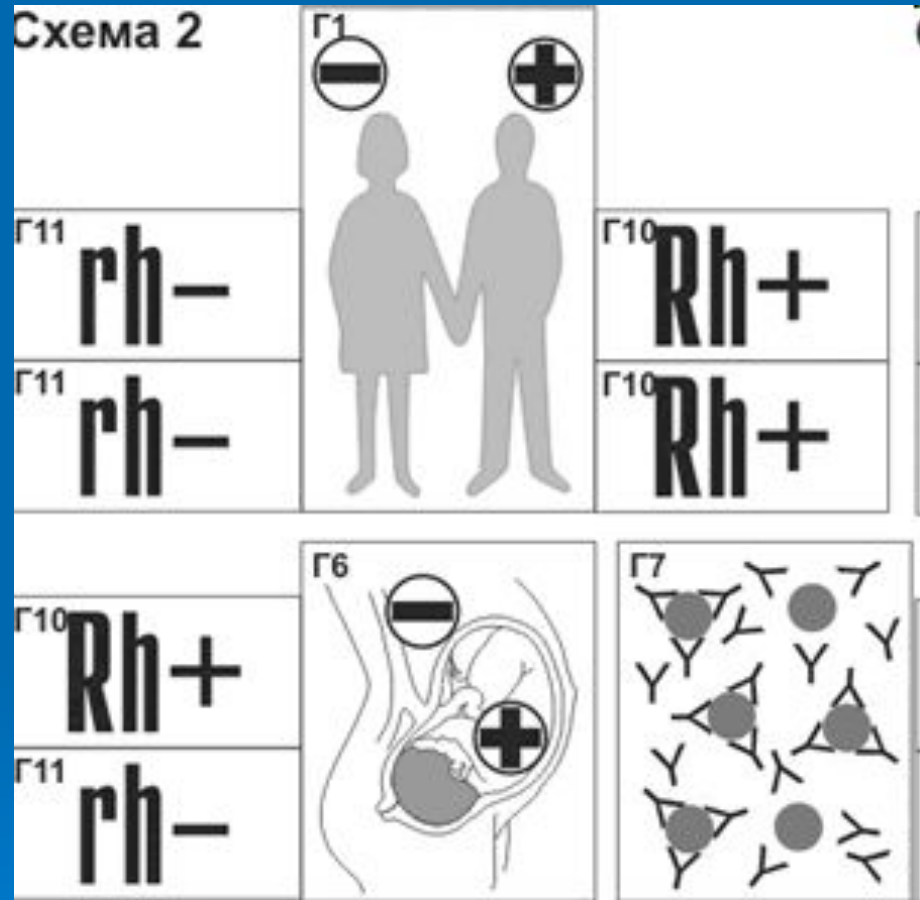
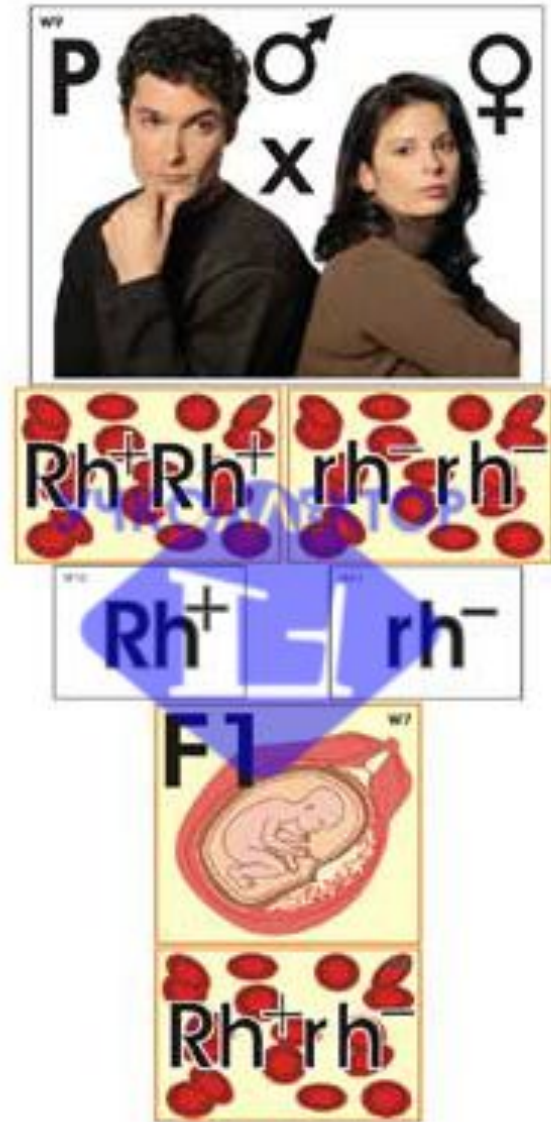


Аномальные гены

Диагностический кордоцентез под контролем УЗИ



НАСЛЕДОВАНИЕ РЕЗУС-ФАКТОРА



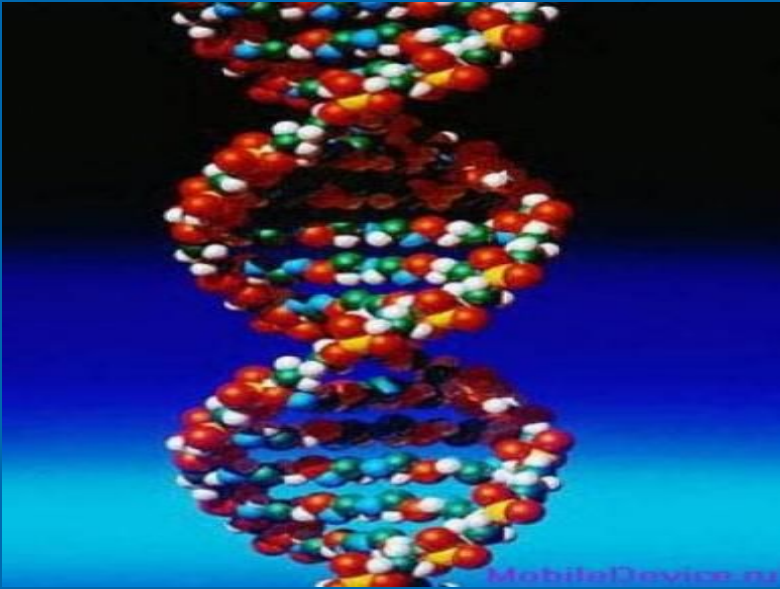
Этапы медико-генетического консультирования

- Диагноз
 - Прогноз
 - Заключение
 - Совет
-
- **ВСЕ РЕШЕНИЯ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ СЕМЬИ ПРИНИМАЮТСЯ ТОЛЬКО СУПРУГАМИ**

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ РЕКОМЕНДОВАНО



- Женщинам старше 35 лет;
- Семьям ,где уже были случаи рождения детей с врожденными пороками;
- Женщинам, имевшим выкидыши, особенно на ранних сроках (до 12 нед);
- Семьям, живущим в экологически неблагоприятных районах
- Супругам, работающим на вредном производстве(имеющим контакт с химическими и радиационными мутагенами);
- В случаях близкородственных браков;
- Беременным с выявленными в ходе ультразвукового и биохимического обследования отклонениями;
- При несовместимости супругов по резус-фактору крови.





Лечение

- Диетотерапия
- Заместительная терапия
- Удаление токсических продуктов обмена веществ
- Исключение некоторых лекарств (барбитуратов, сульфаниламидов и др.)
- Хирургическое лечение
- Генная терапия

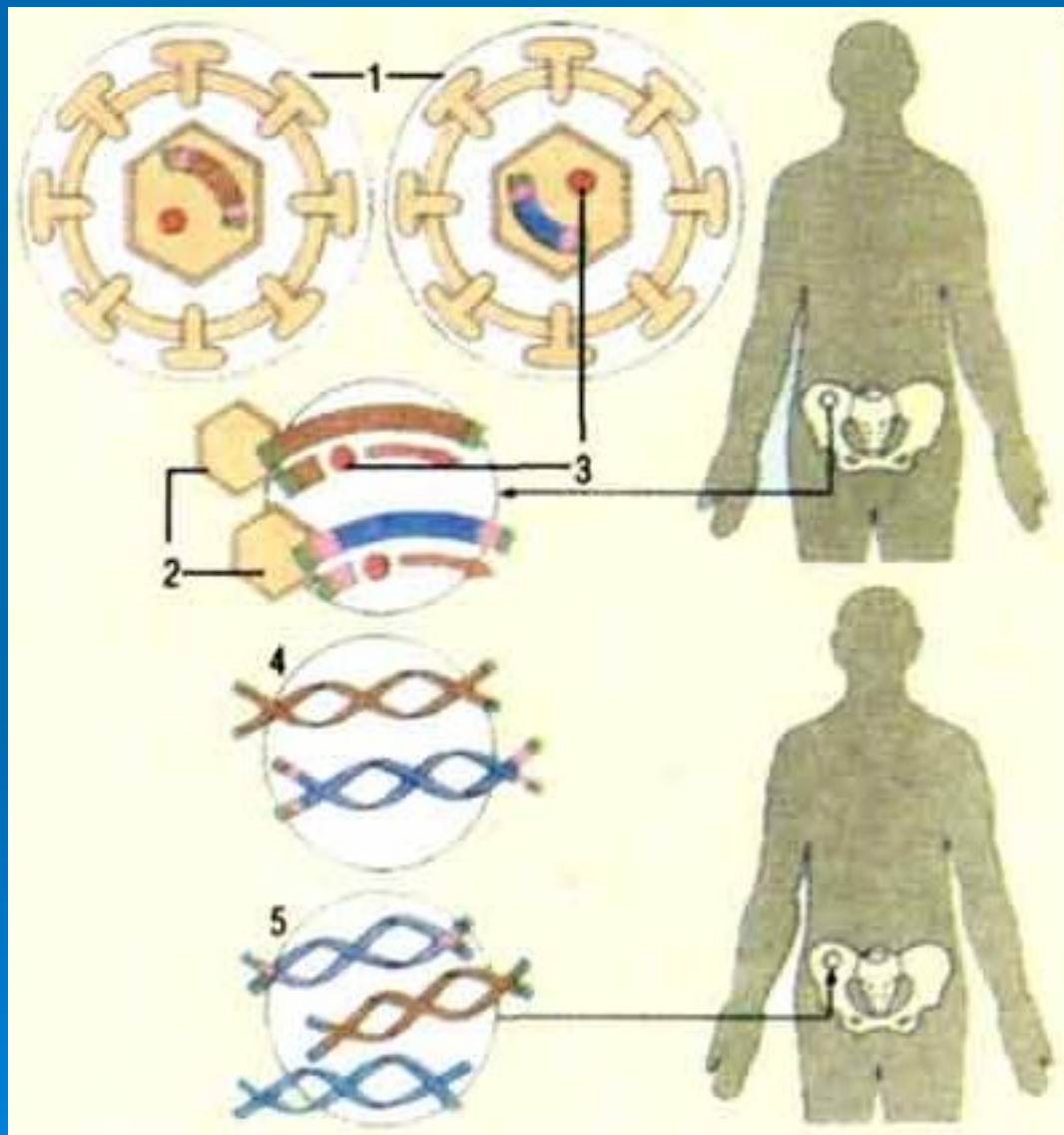
Крестцово-копчиковая тератома



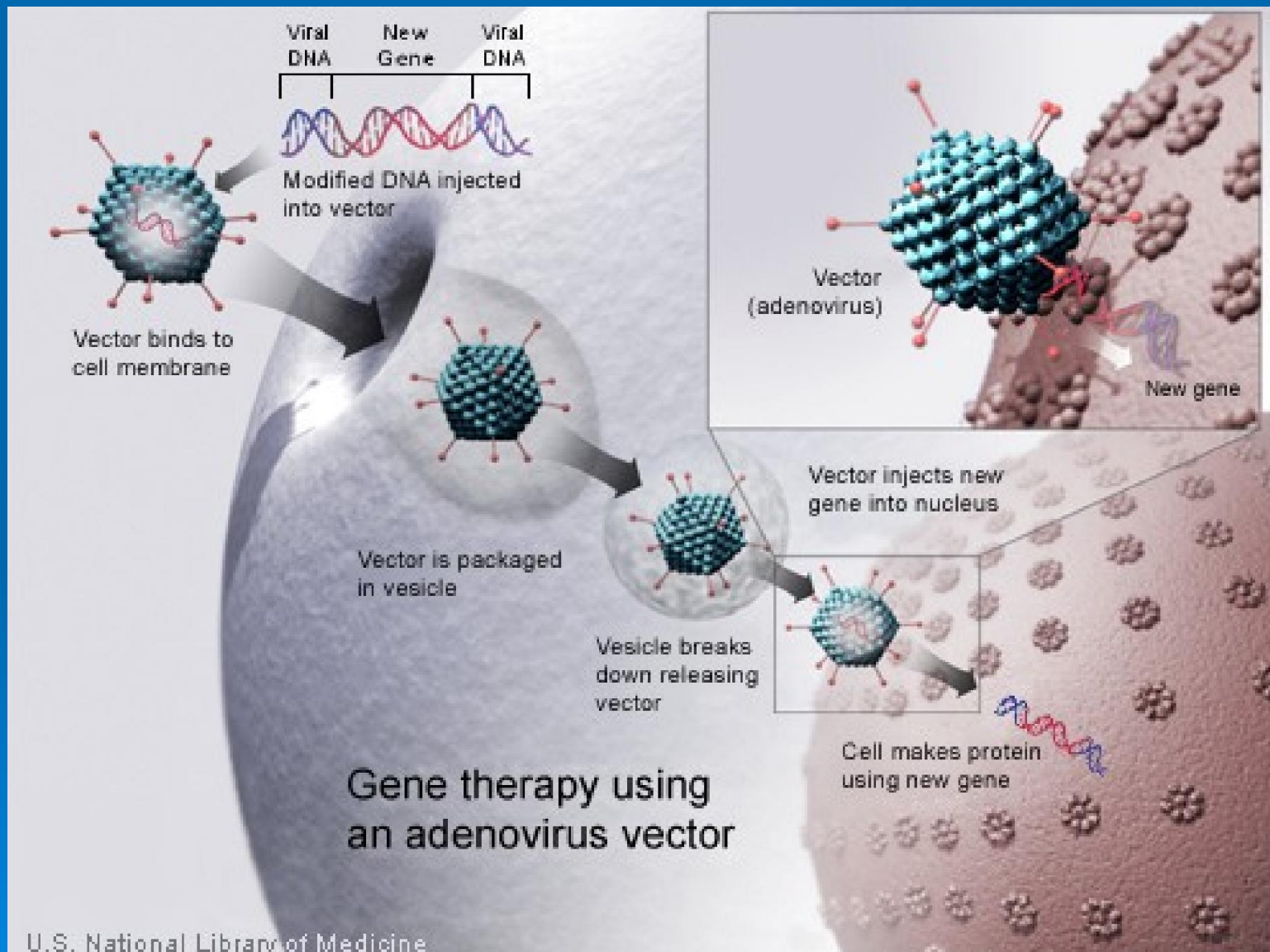
После хирургической коррекции
на 2-е сутки жизни



ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ



ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ





Закончен синтез полиизопрена.
Мы близко подошли к разгадке гена.
Но может кость создать из коллагена одна
Природа мудрая пока...

Дж.Апдайк
Танец твердых тел