МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт медицины, экологии и физической культуры
Экологический факультет
Кафедра биологии, экологии и природопользования

Отчет по учебной практике
по теме
«МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

Выполнил:
студент группы БМ-О-16/1,
направление 06.01.04 Биология (уровень магистратуры)
Филиппова Алиса Сергеевна

17.06.17
Подпись, дата

отлично
Оценка

Руководитель практики:
к.м.н., главный врач ГУЗ УОСПК
Хапман М.Э.

18.06.17
Подпись, дата

Ульяновск, 2017

Содержание

Введение……..…...…….3
1. Методы пренатальной диагностики……...….4
1.1 Непрямые методы……..….4
1.2 Прямые методы……..….6
2. Диагностика хромосомных заболеваний……..…..7
3. ДНК-диагностика генных заболеваний…….…….8
4. Биохимическая диагностика……9
Заключение……..10
Список использованных источников……12

Введение

Наследственные болезни имеют больший удельный вес в общей патологии человека. Диагностика наследственной патологии - сложный и трудоёмкий процесс, в связи с разнообразием и сходством некоторых наследственных форм с ненаследственными болезнями (фенокопии), а также в связи с наличием редко встречающихся наследственных болезней (1:200000).

Трудности диагностики обусловлены тем, что нозологический спектр наследственных болезней очень широк (более 3500 форм). Поэтому знание основных принципов клинической генетики поможет заподозрить наследственные болезни, а после дополнительных консультаций с врачом-генетиком, проведения параклинических и лабораторно-генетических обследований поставить точный диагноз.

Чтобы не «пропустить» наследственную болезнь, врач должен помнить о том, что наследственные болезни могут протекать под «маской» ненаследственных. В ряде случаев наследственная патология может сопутствовать основному, ненаследственному заболеванию, по поводу которого больной обратился к врачу.

1. Методы пренатальной диагностики

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 непрямые, когда объектом исследования является беременная женщина, и прямые, когда исследуется сам плод. Последние могут быть инвазивными (оперативными) и неинвазивными.

1.1 Непрямые методы

Следует отметить, что основное назначение непрямых методов – отбор женщин групп высокого риска для дальнейшего углубленного наблюдения. Наряду с бактериологическими исследованиями на скрытые инфекции и акушерско-гинекологическим осмотром важная роль принадлежит медико-генетическому консультированию. При этом уже на уровне женских консультаций женщина может получить информацию о том, относится она или нет к группам высокого риска рождения больного ребенка. Основные показания для направления беременной на ПД во всем мире примерно одинаковы. Они включают:

1) возраст женщины старше 35 лет (в России по приказу Минздрава 1993 года – старше 39 лет);

2) наличие не менее двух самопроизвольных выкидышей (абортов) на ранних сроках беременности;

3) наличие в семье ребенка или плода от предыдущей беременности с болезнью Дауна, другими хромосомными болезнями, с множественными врожденными пороками, семейное носительство хромосомных перестроек;

4) многие моногенные заболевания, ранее диагностированные в семье или у ближайших родственников;

5) применение перед и на ранних сроках беременности ряда фармакологических препаратов;

6) перенесенные вирусные инфекции (гепатит, краснуха, токсоплазмоз и др.);

7) облучение кого-нибудь из супругов до зачатия.

В последние годы помимо перечисленных констатирующих показаний, которые, как уже указывалось, являются стандартными и полезны для сведения не только врачам, но и всем женщинам детородного возраста, особенно важная роль принадлежит исследованию маркерных эмбринальных белков в сыворотке крови матери, таких, как альфа-фетопротеин (АФП), хориальный гонадотропин (ХГЧ), свободный эстрадиол и некоторые другие.

Все эти белки являются эмбрионспецифичными, то есть продуцируются клетками самого плода или плаценты и поступают в кровоток матери, причем их концентрация в сыворотке крови беременных меняется в зависимости от срока беременности и состояния плода. В частности, содержание АФП возрастает при открытых дефектах нервной трубки (экзенцефалия, мозговые грыжи), незаращении передней брюшной стенки, аномалиях почек. В мировой литературе накоплен обширный фактический материал об изменении этих сывороточных белков в норме и при различной патологии, и практически во всех развитых странах проводится скринирование всех беременных женщин на содержание этих белков с целью выявления женщин с высоким риском рождения детей с врожденными и наследственными пороками. Проведенное в оптимальные

сроки (15–16-недельной беременности) с использованием трех тест-систем исследование позволяет выявить до 80% плодов с дефектами развития внутренних органов и до 65% – с хромосомными болезнями (например, с болезнью Дауна, популяционная частота которой составляет 1 на 600–650 новорожденных). Естественно, что столь высокая эффективность и соответственно экономическая рентабельность (стоимость содержания одного ребенка с болезнью Дауна в течение года в американском специнтернате оценивается в 40–50 тыс. долл. США) скринирующих программ могут быть достигнуты только при условии массового скрининга всех беременных с использованием компьютерных программ подсчета риска. Скринирование АФП и ХГЧ во время беременности ведется и во многих медико-генетических центрах России. К сожалению, сравнительно высокая стоимость иммунноферментного анализа, отсутствие отечественных наборов необходимого качества приводят к тому, что даже в таких городах, как Москва и Санкт-Петербург, менее половины беременных подвергаются скринингу. Причем в большинстве случаев он ограничен только АФП, что резко снижает его диагностические возможности по сравнению со стандартными программами, основанными на тестировании сразу нескольких маркерных белков.

1.2 Прямые методы

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.

2. Диагностика хромосомных заболеваний

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.

3. ДНК-диагностика генных заболеваний

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.

4. 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 ацетилхолин-эстеразы 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 Х-хромосомы. Есть основания считать, что более дешевые, доступные для массового применения биохимические методы будут находить все более широкое применение в скрининге наследственных болезней

Заключение

Оценивая состояние пренатальной диагностики 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.

Список использованных источников

1. Гайнутдинов И.К., Юровская Э.Д. Медицинская генетика. Учебник. - М.: «М.», 2008, 336 с.

2. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. Учебное пособие. - М., 2007, 448 с.

3. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Учебное пособие. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2010, 832 с.

4. Генова О.А., Филиппова В.В., Морозова Н.В., Козлов В.К. Руководство к практическим занятиям по медицинской генетике. Руководство. - Хабаровск: Издательство Дальневосточного государственного медицинского университета, 2008, 163с.

5. Ньюсбаум Р., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.А. Медицинская генетика: учебное пособие/перевод с английского под редакцией Н.П. Бочкова. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2010, 624 с.

6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. - М., 2007.

7. Притчард Д.Дж., Корф Б.Р. Наглядная медицинская генетика/перевод с английского под редакцией Н.П. Бочкова. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2009.

8. Черная Н.Л., Шилкина В.В. Новорожденный ребенок. - С-Пб., 2009.