

Литература

1. Петровский Б.В., Соловьев Г.М. Аномалии развития и заболевания грудного отдела аорты. В кн.: Многоотомное руководство по хирургии. – М.: Медицина, 1965. – Т.6. – Кн.1. – С.464-474.
2. Карабаева Р.А., Павлий П.Н., Пригожин Е.А., Абдукадырова Д.А., Хужманов У. Болезнь Марфана // Медицинский журнал Узбекистана – 1987. – №11. – С.63.
3. Гордон Р.А., Ляхтер А.В. Поражения сердечно-сосудистой системы при синдроме Марфана // Клиническая медицина. – 1980. – №6. – С.60-63.
4. Семеновский М.Л., Мередов Б.М., Белеченко В.Б. Хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты с недостаточностью аортального клапана у больного с синдромом Марфана // Здоровоохранение Туркменистана. – 1990. – №7. – С.42-44.
5. Нестеров О.И., Виницкая И.Н., Козина Э.Г., Служаева А.П., Самошина А.С., Шашкова Е.П. Диагностика расслаивающейся аневризмы аорты при синдроме Марфана // Советская медицина. – 1990. – №2. – С.37-39.
6. Заславская Р.М., Овчинникова Г.М., Макарова К.А. О синдроме Марфана // Клиническая медицина. – №7. – С.135-137.

Лекции

© СЕМИНСКИЙ И.Ж. –
УДК 575

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА: ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (Лекция 5)

И.Ж. Семинский.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, курс медицинской генетики, зав. – проф. И.Ж. Семинский)

Резюме. В лекции рассмотрены вопросы пренатальной (дородовой) диагностики наследственной и врожденной патологии человека, которая на современном этапе является самым эффективным методом профилактики рождения детей с врожденной патологией. Методы пренатальной диагностики позволяют почти со 100% точностью поставить диагноз наследственного заболевания плода на ранних сроках беременности, что позволяет прервать беременность.

Пренатальная диагностика – современное направление медицинской генетики, которое заключается в исследовании зародыша человека с целью выявления врожденной и наследственной патологии.

Методы, применяемые в пренатальной диагностике, подразделяют на не прямые, когда объектом исследования является беременная женщина, и прямые, когда исследуется сам плод. Прямые методы могут быть неинвазивными и инвазивными (оперативными). Непрямые методы позволяют проводить отбор женщин групп высокого риска для дальнейшего углубленного наблюдения.

Основными показаниями для направления беременной на пренатальную диагностику являются:

- 1) возраст женщины старше 35 лет (в России по приказу Минздрава 1993 г. – 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.

Методические требования к пренатальной диагностики включают высокую точность метода, наименьшую опасность осложнений, максимально малый срок беременности.

Из не прямых методов наибольшее прогностическое значение имеет исследование маркерных эмбриональных белков в сыворотке крови матери, таких, как альфа-фетопротеин (АФП), хориальный гонадотропин (ХГ), свободный эстрадиол (НЭ) и некоторые другие. Эти белки синтезируются 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. Изменение нормальной динамики этих показателей коррелирует с органическими поражениями плода (синдром Дауна, открытые дефекты нервной трубки: экзэнцефалия, мозговые грыжи, неза-

ращение передней брюшной стенки, аномалии почек).

Массовый скрининг беременных женщин в 15-16-недельные сроки с использованием трех тест-систем (АФП, ХГ и НЭ) 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 700-750 новорожденных).

Наиболее распространенным и самым эффективным прямым неинвазивным методом исследования плода является ультразвуковое исследование (сканирование). Практически все медико-генетические центры России укомплектованы импортными УЗ-аппаратами высокой разрешающей способности и, поэтому, данный метод сегодня является самым простым и эффективным способом диагностики анатомических пороков. УЗИ-диагностика абсолютно безвредна для матери и плода, но мало информативна при хромосомных и особенно моногенных заболеваниях, для диагностики которых необходимо использовать клетки самого плода или его провизорных органов.

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). Во многих медико-генетических центрах страны широко применяются инвазивные методы получения плодного материала, как в первом, так и во втором триместре беременности, чему способствует появление УЗИ-аппаратов с высокой разрешающей способностью.

Одним из эффективных методов профилактики хромосомных нарушений является пренатальная диагностика кариотипа плода. Пренатальная диагностика стала возможной благодаря совместным усилиям акушеров, гинекологов и генетиков. Для цитогенетической пренатальной диагностики разработаны акушерские инвазивные методы, позволяющие получать клетки плода для их кариотипирования на любом сроке беременности. Показаниями для цитогенетической пренатальной диагностики являются:

- 1) возраст женщины старше 35 лет;
- 2) наличие в семье предыдущего ребенка с хромосомной аномалией;
- 3) сбалансированная хромосомная перестройка у одного из родителей;
- 4) факторы риска, выявленные при пренатальном скрининге беременной — биохимические маркеры хромосомных болезней плода (отклонение от нормальных показателей а-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови беременной матери), ультразвуковые маркеры хромосомных болезней плода.

Для пренатального кариотипирования плода в настоящее время используют, в основном, четыре

акушерских метода: амниоцентез, биопсия хориона, биопсия плаценты и кордоцентез. Все инвазивные методы проводятся под контролем УЗ-исследования. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки.

Амниоцентез проводится на сроке 16-20 нед. беременности. Этим методом получают 15-20 мл амниотической жидкости при пункции передней брюшной стенки. Для цитогенетического исследования используют клетки амниотической жидкости (КАЖ). В последние годы некоторые исследователи проводят амниоцентез в I триместре беременности, получая при этом небольшое количество амниотической жидкости, содержащее значительно меньше клеток. Преимущества этого метода — низкий риск осложнений течения беременности, хорошее окрашивание хромосомных препаратов дифференциальными красителями, незначительный риск контаминации культур клетками материнского происхождения; недостатки — проведение процедуры на поздних сроках беременности, плохая жизнеспособность клеток амниотической жидкости, которые необходимо культивировать, опасность микробного заражения культуры, потребность в дорогостоящих реагентах и аппаратуре.

Хорионбиопсия проводится в сроки 7-9 нед. с помощью трансцервикального, но чаще трансабдоминального подходов. Во время процедуры получают 5-15 мг ткани хориона, в клетках которого исследуют кариотип плода. Основные преимущества этого метода — ранние сроки взятия материала, хорошее дифференциальное окрашивание хромосом; недостатками трансцервикального подхода является высокий риск процедуры, возможность инфицирования плода, опасность контаминации клетками матери.

Плацентобиопсия проводится в любые сроки беременности (II и III триместры). С помощью трансабдоминального прокола передней брюшной стенки получают ворсинки плаценты, в ее клетках определяют кариотип. Преимущества и недостатки такие же, как при биопсии хориона.

Кордоцентез — получение крови из пуповины плода. Эту процедуру проводят в сроки 23-25 нед. беременности. Это самая надежная процедура для эффективного кариотипирования, однако, она имеет наибольший риск осложнений беременности, требует высокой квалификации от акушера, ее возможно осуществить лишь во 2 триместре беременности.

Цитогенетическая пренатальная диагностика проводится различными методами в зависимости от того, какая инвазивная процедура применялась и каким материалом располагает врач-цитогенетик для определения кариотипа плода. Если проводится амниоцентез, то для кариотипирования используют непрямой метод — культуру клеток амниотической жидкости (ККАЖ). Этот метод требует длительного культивирования клеток, и результат можно получить только через 2-3 нед. после взятия материала. При проведении биопсии

хориона и плаценты используют главным образом прямой метод получения хромосомных препаратов для кариотипирования ("прямые" препараты). Иногда также используют культивирование клеток хориона и плаценты. Основным преимуществом метода "прямых" препаратов является быстрота получения результата исследования. При проведении кордоцентеза используют метод культуры лимфоцитов, который является оптимальным для определения кариотипа плода.

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 Кэрри Муллис отмечен Нобелевской премией 1994 года, метод блот-гибридизации, увековечивший имя его создателя Эд. Саузерна, 1975, и методы ДНК-секвенирования (анализ первичной последовательности нуклеотидов в цепочке ДНК), разработанные П. Сэнджером.

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.

Дальнейший прогресс ДНК-диагностики заключается в увеличении числа диагностируемых болезней и исследований, направленных на массовый скрининг новорожденных на предрасположенность к мультифакториальным (полигенным) заболеваниям, таким, как атеросклероз, ишемия сердца, диабет, некоторые опухоли и нервно-психические заболевания.

Биохимические методы также достаточно широко применяются при пренатальной диагностике врожденных дефектов нервной системы (исследование АФП и ацетилхолин-эстеразы в амниотической жидкости), при некоторых формах болезней обмена мукополисахаридов и лизосомальных белков и даже при пренатальной диагностике муковисцидоза – самого распространенного моногенного заболевания. Хотя предпочтение в последние годы все же отдается прямой ДНК-диагностике мутантного гена.

Таким образом, на сегодня разрешающая способность методов пренатальной диагностики очень высока: при УЗИ – 90%, при кариотипировании плода и ДНК-диагностики достигает 100%.

THE MEDICAL GENETICS: PRENATAL DIAGNOSIS (Lecture 5)

I.J. Seminsky

(Irkutsk State Medical University)

In this article we can read about prenatal diagnosis – new methods of medical genetics. There are tasks, methods of this branch, significance for practical medicine and fundamental genetics.

Литература

1. Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней в России. – Соровский образовательный журнал. – 1998. – №10. – С.32-36.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: Медицина, 1997. – 288с.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 415с.
5. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике: Учебно-методическое пособие. – М., 1991. – 95 с.
6. Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека: Уч. пособие, Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 368с.
7. Прозорова М.В. Медико-генетическое консультирование при хромосомных болезнях и их пренатальная диагностика. – СПбМАПО, 1997. – 15с.
8. Тератология человека. Изд. 2-е / Под ред. Г.И. Лазюка. – М: Медицина, 1991.
9. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека, Т.1: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 312с.