

**Методы диагностики
наследственной патологии.
Неонатальный скрининг.**

Зав. каф. детских болезней д.м.
н., профессор Е.Б. Романцова

ПРИНЦИПЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1. общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями, описанными в соответствующих руководствах
2. при подозрении на конкретную наследственную болезнь необходимо проведение специализированного дифференциально-диагностического обследования

ЭТАПЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- 1 этап - Клинический:
 - СБОР АНАМНЕЗА + Клинико-генеалогический метод!
 - ОБЪЕКТИВНЫЙ ОСМОТР + Клинико-морфологический осмотр!

При общем клиническом обследовании постановка диагноза должна завершиться одним из трёх заключений:

- 1) диагноз ненаследственного заболевания (конъюнктивит, острая пневмония, дизентерия, не требует генетического обследования);
- 2) диагноз наследственной болезни (клинического и параклинического обследования достаточно для диагностики таких «классических» наследственных заболеваний, как ахондроплазия, нейрофиброматоз, с-м Марфана и т.д.);
- 3) подозрение, что болезнь наследственная (требуется применения специальных, дополнительных методов обследования - параклинических, лабораторно-

- **2 этап - Параклинический:**
 - **ОБЩИЕ ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ** (клинический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ и др.)
 - **ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ**
 - цитогенетический
 - молекулярно-генетический
 - Биохимический
 - анализ сцепления генов и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА ПО Н.П. ГУНДОБИНУ

А. ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП:

- ◆ ПЕРИОД ФОРМИРОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ;
- ◆ ФОРМИРОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РОДИТЕЛЕЙ;
- ◆ ПРЕДКОНЦЕПЦИОННЫЙ ПЕРИОД.

Б. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ЭТАП:

- ◆ ФАЗА ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ (2-3 МЕСЯЦ);
- ◆ ФАЗА ПЛАЦЕНТАРНОГО РАЗВИТИЯ (С 3-ГО МЕСЯЦА ДО РОЖДЕНИЯ).

В. ВНЕУТРОБНЫЙ ЭТАП:

- ◆ ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ (ДО 4 НЕД);
- ◆ ПЕРИОД ГРУДНОГО ВОЗРАСТА (С 4 НЕД ДО 12 МЕС);
- ◆ ПРЕДДОШКОЛЬНЫЙ (СТАРШИЙ ЯСЕЛЬНЫЙ) ПЕРИОД (ОТ 1 ГОДА ДО 3 ЛЕТ);
- ◆ ДОШКОЛЬНЫЙ ПЕРИОД (С 3 ДО 6 ЛЕТ);
- ◆ МЛАДШИЙ ШКОЛЬНЫЙ ПЕРИОД (С 7 ДО 11 ЛЕТ);

1 этап – Клинический:- СБОР АНАМНЕЗА

- 1) **Анамнез жизни** (обозначены только специфические признаки для мед. генетики):
 - Состояние здоровья предков, родителей, сибсов (болезни, окр. среда, вред. привычки, экологическое окружение, проф. вредности, служба в армии и т.д.)
 - Акушерско-гинекологический анамнез матери (наличие спонтанных выкидышей, особенно на ранних сроках, мертворождений, рождений детей с ВПР и наследственными заболеваниями, смерть детей в раннем возрасте, длительный предшествующий период бесплодия, хронические воспалительные заболевания урогенитальной зоны, в том числе инфекции, передаваемые половым путем).
 - Течение настоящей беременности (перенесенные заболевания, периоды гипертермии, медицинские вмешательства, прием лекарственных препаратов, воздействие тератогенных и мутагенных факторов на эмбрион и плод и др.).
 - Весоростовые показатели при рождении (ЗВУР по гипопластическому и диспластическому типу, макросомия, макро- и микроцефалия, соответствие сроку гестации).
 - Динамика весоростовых показателей и нервнопсихического развития на 1-м году жизни (остановка, регрессия, дисгармоничность).

2) Анамнез заболевания: время манифестации первых симптомов, динамика клинической картины, резистентность к терапии, склонность к затяжному и хроническому течению, полисистемность поражения, наличие нетипичных и особенных симптомов.

Клинико-генеалогический метод

Генеалогия - учение о родословных, графическое изображение родственных связей одной семьи в нескольких поколениях.

- ◆ Клинико-генеалогический метод решает следующие задачи:
- ◆ установление наследственного характера и типа наследования заболевания
- ◆ пенетрантность гена
- ◆ анализ сцепления и локализации генов на хромосомах
- ◆ изучение частоты мутаций и расчет риска рождения больного ребенка

I этап - составление родословной:

- ❖ Сбор сведений о заболеваниях пробанда и его родственников - опрос, анкетирование, клиническое обследование, данные истории болезни или амбулаторных карт.
- ❖ Сбор информации включает сведения о 3-4-х поколениях одной семьи, собирается информация о пробанде, его родителях, сибсах и других родственниках. Уточняется информация о неблагоприятных исходах беременностей у женщин, повторных случаях аналогичного заболевания среди родственников.
- ❖ Собранную информацию изображают графически. Римскими цифрами сверху вниз обозначают поколения, потомство одного поколения нумеруют арабскими цифрами слева направо – каждый представитель семьи получает персональный номер, например: II-3, III-5. Братья и сестры (сибсы) в родословной располагаются в порядке их рождения строго горизонтально.
- ❖ Людей, обладающих анализируемым признаком (заболеванием), выделяют штриховкой.
- ❖ Родословная собирается по одному или нескольким признакам.
- ❖ Изображение родословной сопровождается легендой, которая включает: описание состояния здоровья члена родословной, возраст начала и характер течения заболевания у больных, причину смерти и возраст на момент смерти члена родословной, места проживания родственников, а также их добрачные фамилии, для определения родственных браков, год рождения пробанда и его ближайших родственников, описание методов диагностики и идентификации заболеваний, перечень источников медицинских и другие сведения.

II этап - генетический анализ родословной:

- **После оформления изображения родословной приступают к ее анализу, целью которого является установление наследственного характера признака.**

Индекс Макарова (индекс наследственной отягощенности):

До 0,2 – низкий (анамнез благополучный)

0,3-0,5 – умеренный (анамнез условно благополучный)

0,6-0,8 – выраженный (анамнез неблагополучный)

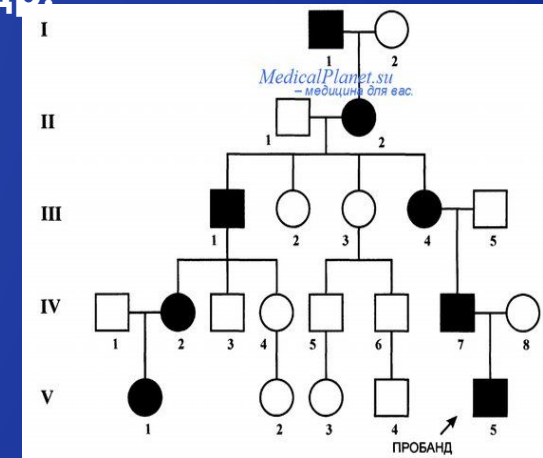
0,9 и > высокий (анамнез неблагополучный)



Аутомно-доминантный тип наследования

Болезнь Реклингхаузена, синдромы Марфана, Элерса-Данло, ахондроплазия, хорей Гентингтона, несовершенный остеогенез, брахидактилия, полидактилия и др.

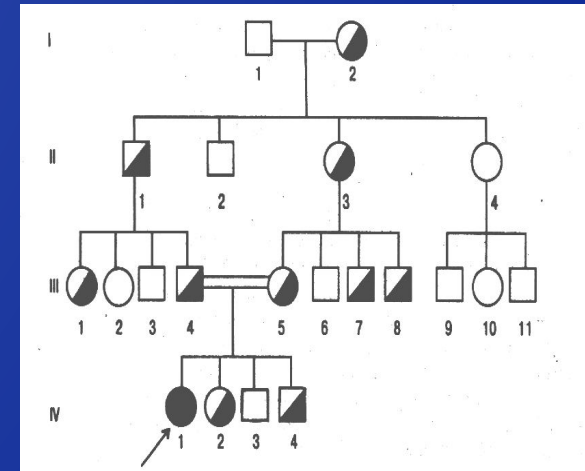
1. Характерны патологические состояния, не наносящие серьезного ущерба для здоровья и в большинстве случаев не влияющие на репродукцию.
2. Патологический признак проявляется в гомозиготном и гетерозиготном состоянии.
3. Патологический признак встречается в каждом поколении родословной - вертикальный тип наследования.
4. Соотношение больных и здоровых приближается к 1:1.
5. Соотношение пораженных мужчин и женщин одинаковое.
6. Пораженные мужчины и женщины одинаково передают патологический признак своим детям - мальчикам и девочкам.
7. У здоровых детей больных родителей все потомство здоровое.
8. В браке двух больных родителей рождаются дети, у которых мутантный ген находится в гомозиготном состоянии, в таком случае болезнь протекает тяжелее и возможна пренатальная смерть.



Аутосомно-рецессивный тип наследования.

Нарушения обмена аминокислот, углеводов и жиров, муковисцидоз, мукополисахаридозы, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), адреногенитальный синдром и др.

- Большинство болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования отличаются тяжелой патологией.
- Патологический признак проявляется только в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы фенотипически не отличаются от здоровых лиц.
- Патологический признак чаще проявляется через поколение, с большой частотой у сибсов пробанда - горизонтальный тип наследования.
- Родители больного ребенка фенотипически здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена.
- С ростом числа кровнородственных браков растет частота признака.
- В браке 2-х гетерозиготных носителей мутантного гена риск появления больного - 25%, здорового - 25%, носителей мутантного гена - 50%.
- В браке 2-х больных (гомозиготных) супругов все дети больные.
- В браке больного с носителем мутантного гена - 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдоминирование), 50% - фенотипически здоровых детей (гетерозиготные носители мутантного гена).
- Оба пола поражаются одинаково.



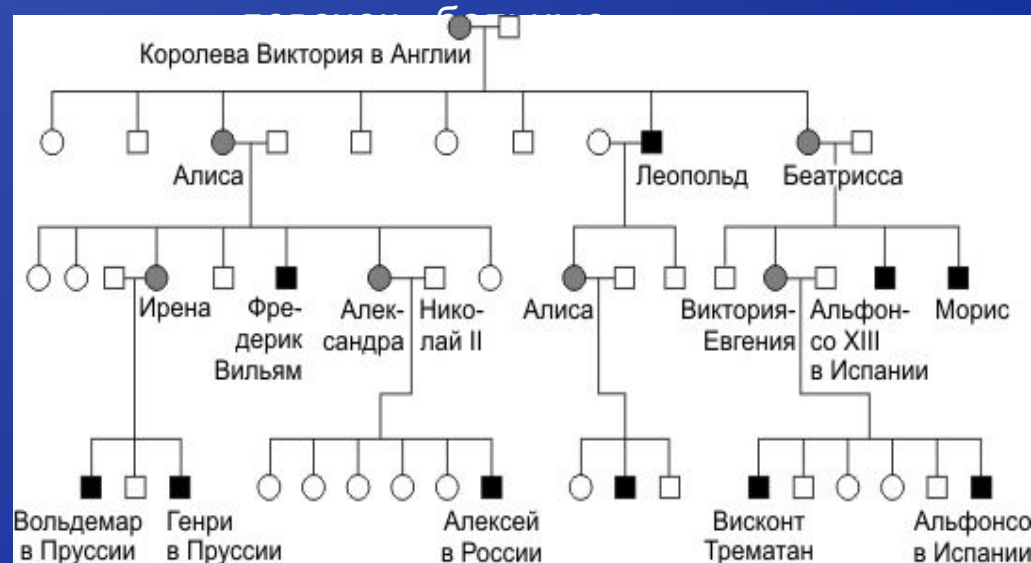
X - сцепленный рецессивный тип

наследования.

Гемофилия А и В, болезнь Леша-Нихана, дальтонизм, олигодантия, гиподантия, подагра, синдром тестикулярной феминизации, болезнь

Фабри и др.

- Женщина является гетерозиготным носителем, т.е. фенотипически здорова. Болеют только мужчины. Больные мужчины передают патологический ген всем своим дочерям и не передают сыновьям. Все фенотипически здоровые дочери больных мужчин являются носительницами мутантного гена. Здоровые мужчины не передают патологический признак потомству.
- В браке женщины-носительницы мутантного гена со здоровым мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50% девочек - здоровые.
- В браке женщины-носительницы мутантного гена с больным мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50%



Х - сцепленный доминантный тип наследования

Витамин Д-резистентный рахит, синдром Блоха-Сульцбергера, фолликулярный и пигментный кератоз, синдром Конради-Хюнермана, частичная липодистрофия с липотрофным диабетом и др.

- Поражаются и мужчины и женщины, больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин.
- Больные женщины передают мутантный ген 50% сыновей и 50% дочерей.
- Больной мужчина передает мутантный ген всем дочерям и не передает сыновьям, т.к. последние получают от отца Y-хромосому.
- Женщины (гетерозиготные носители) болеют менее тяжело, чем мужчины (гомозиготные носители).
- У женщин высокий полиморфизм клинической картины.
- Мальчики (гомозиготные носители) болеют тяжело (синдром недержания пигмента, синдром Гольтца-Горлина) с летальным исходом, возможна пренатальная смерть. Болеют только девочки (гетерозиготные носители).

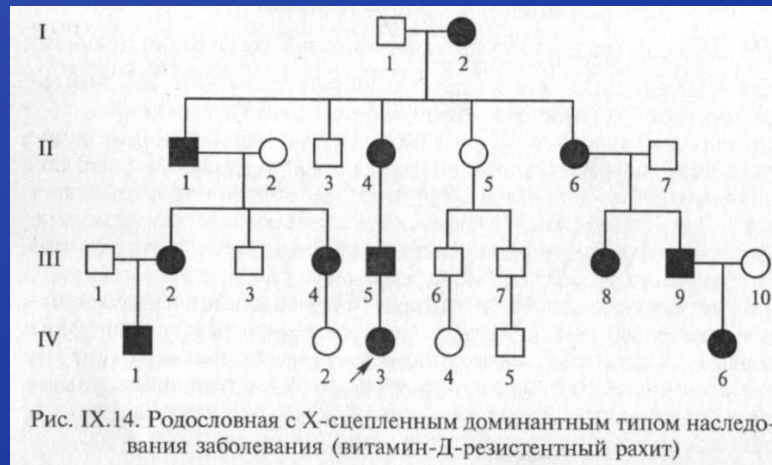
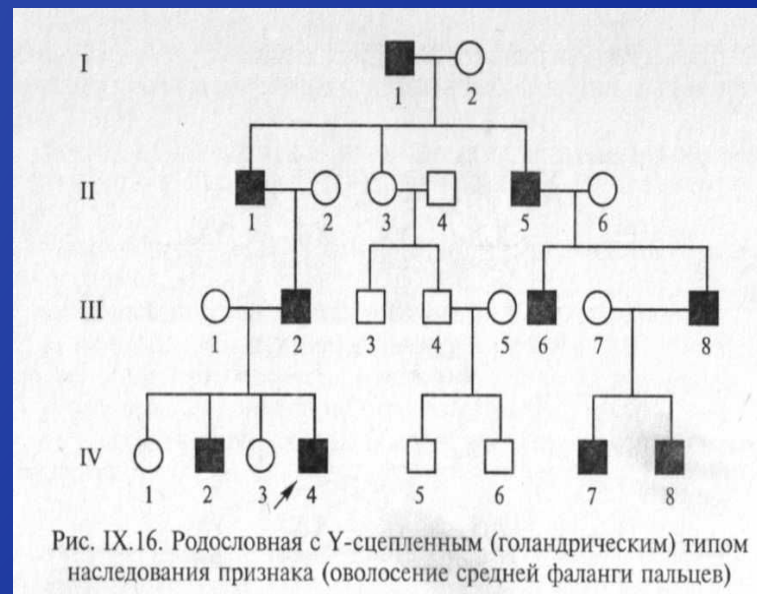


Рис. IX.14. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования заболевания (витамин-Д-резистентный рахит)

Y - сцепленный тип наследования.

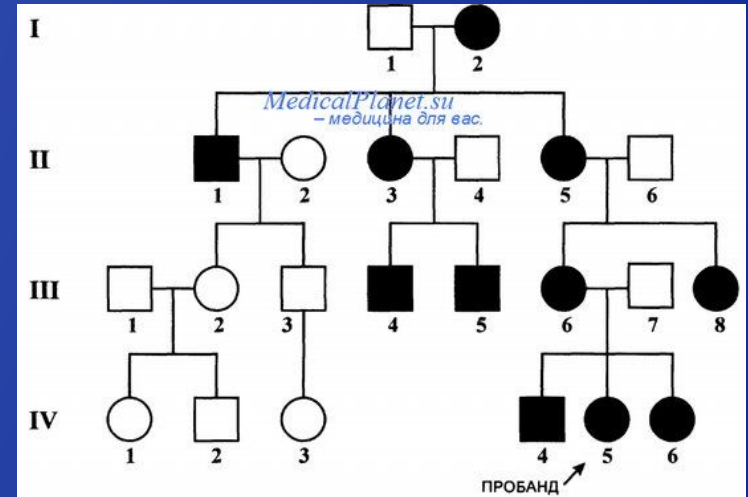
- Мужское бесплодие.
- В Y-хромосоме находятся гены - отвечающие за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующие интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины, пальцев.
- Признак передается всем мальчикам.
- Признак проявляется только у лиц мужского пола.
- Патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, такие индивиды стерильны.



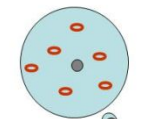
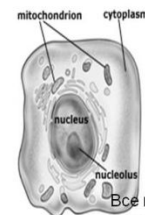
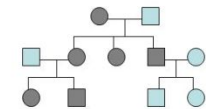
Митохондриальный тип наследования.

Атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миопатия, синдром Кернса-Сейра, доброкачественные опухоли (онкоцитомы), прогрессирующие офтальмоплегии и др.

1. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток (в каждой яйцеклетке - 25 000 митохондрий, содержащей кольцевую хромосому)
2. Болезнь передается только от матери
3. Болеют и девочки, и мальчики.
4. Больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.



Митохондриальные болезни передаются по материнской линии и затрагивают, мышцы, зрение, нервную систему



Все наши клеточные органеллы от мам, папы привносят только хромосомы



ОБЪЕКТИВНЫЙ ОСМОТР + Клинико-морфологический осмотр!

- Цель **клинико-морфологического осмотра** - оценка морфотипа пациента, когда диагностика основывается на внешнем «узнавании» того или иного синдрома - **«портретная»** диагностика. Во многих случаях выявляется характерный внешний вид больного, который делает разных больных из разных семей более схожими друг с другом, чем даже близкие родственники. Например: лицо эльфа (синдром Вильямса), птицеголова карликовость (синдром Секкеля), гарголический дисморфизм (мукополисахаридозы и муколипидозы) и т. д. Внимание врача должно быть направлено также на выявление таких знаков у близких родственников больного.

для выявления микропризнаков

оцениваются:

- физическое развитие (антропометрия)
- костный возраст (своевременность закрытия зон роста длинных трубчатых костей);
- тип телосложения и наличие асимметрии скелета, его отделов;
- нарушение пигментации кожи, волос; структуры придатков кожи; сосудистые образования на коже, слизистых оболочках;
- наличие врожденных пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;
- а-, гипо-, гипертрофии мышц, судороги, насильственные движения, параличи;
- гипоплазия наружных и внутренних гениталий, отсутствие вторичных половых признаков, интерсексуальное строение наружных гениталий;
- своеобразный запах от кожи, пота и мочи больного;
- гепато-, сплено-, гепатоспленомегалия неясной этиологии;
- грубые аномалии скелета;
- слепота, врожденная катаракта, дефект радужки, птоз;
- нарушение слуха;
- судорожный синдром и другая неврологическая симптоматика;
- задержка психомоторного и речевого развития.

- **2 этап постановки диагноза наследственной патологии - Параклинический:**

- ОБЩИЕ ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ (клинический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ и др.)

- ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ (цитогенетический, молекулярно-генетический, биохимический, анализ сцепления генов и др.)

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Цитогенетический метод исследования применяют для диагностики хромосомных аномалий.

Он включает:

- определение **полового хроматина**,
- **кариотипирование** (кариотип - совокупность хромосом клетки) -
- определение количества и структуры хромосом с целью диагностики геномных мутаций и хромосомных aberrаций.

Аномалии, причины которых выявлены с помощью цитогенетического метода:

Синдром Дауна

Лейкоз

Показания для цитогенетического обследования больного

- множественные пороки развития (трех и более систем);
- умственная отсталость в сочетании с нарушениями физического и полового развития
- стойкое бесплодие у мужчин и женщин при исключении гинекологической и урологической патологии
- привычное невынашивание беременности
- нарушение полового развития (гипогонадизм, половые инверсии)
- небольшая масса ребенка или задержка внутриутробного развития, рожденного при доношенной беременности
- рождение одного или нескольких детей с врожденными пороками развития

Определение X- хроматина

Определение X- хроматина - метод экспресс-диагностики, определяющий истинную половую принадлежность.

Исследуют клетки слизистой оболочки ротовой полости, вагинального эпителия или волосяной луковицы. В ядрах клеток женщин в диплоидном наборе присутствуют две хромосомы X, одна из которых полностью инактивирована (спирализована) уже на ранних этапах эмбрионального развития и видна в виде глыбки гетерохроматина прикреплённого к оболочке ядра. Инактивированная хромосома X называется половым хроматином или тельцем Барра, для его выявления в ядрах клеток мазки окрашивают ацетарсеином и препараты просматривают с помощью светового микроскопа. В норме у женщин обнаруживают одну глыбку X-хроматина, а у мужчин её нет.

Определение полового хроматина используется в экспресс-диагностике хромосомных синдромов, при неясном поле новорожденного после 1 мес. жизни, первичной аменореи, нарушении менструального цикла, бесплодии у мужчин и женщин, недифференцированной олигофрении, при нарушении набора половых хромосом, в судебной медицине для определения пола индивида.

Кариотипировани

е

Для изучения морфологии хромосом используют клетки крови, костного мозга и культуры фибробластов

- Для описания кариотипа человека разработана специальная номенклатура.
- Нормальный кариотип мужчины и женщины обозначают как **46,XY** и **46,XX** соответственно. При синдроме Дауна, характеризующемся наличием дополнительной хромосомы 21 (трисомия 21) кариотип - **47, XX 21+, 47, XY, 21+**
- При структурной аномалии хромосомы указывают изменённое длинное или короткое плечо: буквой **p** - короткое плечо, **q** - длинное плечо, **t** - транслокация. При делеции короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») женский кариотип - **46, XX, 5p-**
- Таким образом, для топографии хромосом, используют четыре метки: номер хромосомы, символ плеча, номер района и номер сегмента в пределах данного района. Например, запись **6p21.3** означает, что речь идёт о хромосоме 6-й пары, её коротком плече, районе 21, сегменте 3. Существуют ещё дополнительные символы, в частности **pter** - конец короткого плеча **qter** - конец длинного плеча.

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

Биохимический метод определяет метаболиты, специфические для наследственных болезней нарушения обмена веществ (энзимопатий). Биохимическому анализу подлежат моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, фибробласты и лимфоциты.

- **На первом этапе** обследования (экспресс-диагностика) применяются методы массового биохимического скрининга: пробы Феллинга (на фенилкетонурию), Альтгаузена (гликогенозы), Бенедикта (галактоземия, фруктоземия), проба на гипераминоацидурию, микробиологический тест Гатри (ФКУ и др. аминокислотопатии). Разработаны простые качественные биохимические тесты для экспресс-диагностики гипотиреоза, муковисцидоза, для выявления нарушений обмена билирубина, болезни Тея-Сакса, гепатолентикулярной дегенерации. Эти пробы просты и используют легкодоступный материал (кровь, моча).
- **На втором этапе** - методы аналитической биохимии: электрофорез, тонкослойная хроматография, газовая и жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами. Например, с помощью тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать наследственные нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Газовая хроматография применяется для выявления наследственных болезней обмена органических кислот. С помощью электрофореза гемоглобинов диагностируется вся группа гемоглобинопатий.

Показания для биохимического исследования:

- 1) умственная отсталость, психические нарушения;
- 2) нарушение физического развития - аномальный рост и строение волос, ногтей; искривление костей туловища и конечностей, чрезмерное отложение жира, гипотрофия или кахексия, тугоподвижность или разболтанность суставов;
- 3) плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота;
- 4) судороги, мышечная гипотония, гипер- и гипопигментация, желтуха;
- 5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, частая рвота, диарея, жидкий стул, гепато - и спленомегалия; специфический запах мочи и пота;
- 6) мочекаменная болезнь, холестааз;
- 7) гемолитические анемии и др. состояния.

Биохимические методы применяются также для диагностики гетерозиготных состояний у взрослых.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Среди основных методов ДНК-диагностики выделяют:

- дозовый блок-гибридизационный анализ
- анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ)
- полимеразная цепная реакция (ПЦР)
- анализ полиморфизма микросателлитных последовательностей

Методы ДНК-диагностики позволяют осуществлять точную диагностику многих заболеваний, проводить дородовую диагностику наследственных болезней. Основой методов являются научные данные о строении и свойствах молекул ДНК и РНК, генах, закономерностях наследования признаков.

МАССОВЫЙ ПРОСЕИВАЮЩИЙ МЕТОД (СКРИНИНГ) ВЫЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Скрининг (от англ. Screening - просеивание) - массовое обследование групп населения (беременных, новорожденных, этнических групп), направленное на выявление больных и носителей мутантного гена, с целью предупреждения рождения, ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики тяжелых осложнений определенных заболеваний

Требования к программам неонатального скрининга на наследственные болезни («золотой стандарт» ВОЗ, 1968):

- заболевание клинически и лабораторно хорошо изучено;
- частота заболевания в популяции достаточно высокая;
- заболевание тяжелое с высоким риском инвалидизации или летальным исходом;
- лабораторные тесты не дают ложноотрицательных результатов, соотношение истинноположительных и ложноположительных не менее 1:5;
- тесты технически простые, безопасные, экономичные и этически приемлемые;
- имеется эффективное лечение данного заболевания.

Неонатальный скрининг – диагностика у новорожденных наследственных болезней

(в РФ 5 заболеваний: ФКУ, галактоземия, врожденный гипотиреоз, АС, муковисцидоз)

Заболевания в программе неонатального скрининга в Российской Федерации в рамках Национального Приоритетного Проекта «Здоровье» в сфере здравоохранения.

Заболевание	Частота	Возраст начала	Симптомы	Лечение
Фенилкетонурия	1:4500 - 1:20000	3-6 мес.	Задержка развития, судороги, «мышинный запах» мочи, дерматит и гипопигментация, умственная отсталость	Диетотерапия с 1-2 месяца жизни
Врожденный гипотиреоз	1:3000 - 1:6000	1-3 мес.	Макроглоссия, отечность, задержка развития, умственная отсталость	Гормонотерапия с 2-3 недель жизни
Галактоземия	1:14000 -1:60000	7-10 сутки	Срыгивания, рвота, желтуха, гепато- и спленомегалия, цирроз печени, судороги, катаракта. Летальность	Диетотерапия с 1-2 недели жизни
Адреногенитальный синдром	1:10000 -1:15000	7-10 -сутки 3-5 лет	ППР, сольтеряющие кризы и летальность у мальчиков. Вирилизация гениталий у девочек.	Гормонотерапия с 1 недели жизни
Муковисцидоз	1:2000 - 1:2500	3-5 сутки до 6-12 мес.	Мекониальный илеус. Хронические обструктивные бронхолегочные и кишечные заболевания. Ранняя смертность.	Ферментотерапия с 6 мес. жизни

Неонатальный скрининг

I этап - получение образцов крови у всех новорожденных на 3-7 дни жизни и их немедленная транспортировка в лабораторию и лабораторное просеивающее тестирование

II этап - подтверждающая лабораторная диагностика, среди позитивных результатов первичного скрининга, включая молекулярно-генетическое исследование

III этап - раннее лечение (не позднее 1 мес. после рождения), диспансеризация больных, лабораторный контроль за эффективностью лечения

IV этап - медико-генетическое консультирование семьи

Перечень заболеваний, включенных в программы массового неонатального скрининга в разных странах.

Группы	Заболевания
	фенилкетонурия, лейциноз, гомоцистинурия, цитрулинемия, аргининемия, тирозинемия, недостаточность биотинидазы
Органические ацидурии/ ацидемии	недостаточность аргининосукцинил-КоА-лиазы, пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, недостаточность изобутирил-КоА-дегидрогеназы, изовалерьяновая ацидемия, недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы, глутаровая ацидемия тип I, недостаточность 2-метилбутирил-КоА дегидрогеназы, 3-метилкротил-КоА карбоксилазы, бета-кетотиолазы
Дефекты β-окисления жирных кислот	недостаточность короткоцепочечной, среднецепочечной или длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы, множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, карнитинпальмитоилтрансферазы тип I и тип II, недостаточность карнитин/ацилкарнитинтрансферазы, дефекты транспорта карнитина
Аминоацидопатии/ ацидурии	врожденный гипотиреоз, врожденная гиперплазия коры надпочечников
Нарушения обмена углеводов	галактоземия
Лизосомные болезни	болезнь Тея-Сакса, болезнь Гоше
Нарушение транспорта метаболитов	муковисцидоз
Болезни системы крови	талассемия, серповидноклеточная анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Компьютерные программы диагностики наследственных болезней.

В зарубежной литературе есть несколько каталогов, содержащих подробную информацию о наследственных болезнях, генах и хромосомах человека. Авторы этих каталогов и программ - ведущие медицинские генетики V.A. McKusik (США); M. Baraitser, R. Winter (Великобритания) и др.

Менделирующая наследственность человека V.A. McKusik (США). Этот каталог генов выдержал уже 15 изданий с 1966г., в текстовом варианте переиздается примерно каждые 2 года, сейчас в нём более 13 000 статей. Его 3-е издание было переведено на русский язык под названием «Наследственные признаки человека» (М., Медицина).

Оксфордская медицинская база данных состоит из двух частей: 1) Лондонской базы данных по дисморфологии и 2) Лондонской нейрогенетической базы данных. Обе базы были созданы M. Baraitser и R. Winter для клинической диагностики врождённых аномалий и нейрогенетических синдромов.

Оба автора - опытные клинические генетики, и система основана во многом на их клинической практике и опыте. содержит информацию более чем о 2300 нехромосомных синдромов с множественными пороками развития и о 2198 синдромах с наследственными нарушениями центральной и периферической нервной системы.

В Медико-генетическом научном центре РАМН созданы русскоязычные программы для диагностики наследственных болезней обмена веществ (К.Д. Краснопольская и соавт.), врождённых пороков развития (В.И. Иванов, Л.Я. Левина, Л.М. Константинова и др.).

СИНГЕН (синдромы генетические) - иллюстрированная информационная диагностическая система о 2000 синдромах врождённых пороков развития человека. СИНГЕН позволяет компьютеризировать регистрацию пациентов, для стандартизованного описания клинической картины имеется словарь на 1200 терминов. Система осуществляет поиск синдромов по набору симптомов и выстраивает ряд сходных синдромов (диагнозы-кандидаты), даёт справочное описание выбранного синдрома из базы данных.

ХРОДИС (хромосомные дисморфии) - информационно-поисковая система по нарушениям развития хромосомной этиологии. Она включает в себя данные о клинической картине каждого больного (более 2000 больных) с моно- и трисомиями. ХРОДИС «выбирает» из компьютера характеристику клинической картины пациентов с определённой хромосомной или геномной мутацией. В системе есть цитогенетическая номенклатура и словник терминов, позволяющих описывать фенотип больного.

Пренатальная диагностика наследственных болезней.

Пренатальная (дородовая) диагностика наследственных болезней - это комплексная быстро развивающаяся область медицины, использующая УЗИ, оперативную технику (хорионбиопсия, амнио- и кордоцентез, биопсия мышц и кожи плода) и лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические).

Эффективность медико-генетического консультирования значительно возрастает, благодаря использованию современных методов пренатальной диагностики. При ее помощи возможно **задолго до рождения ребенка определить заболевание** и, если необходимо, прервать беременность или провести внутриутробную коррекцию патологии.

Забота семьи о здоровье будущего ребенка требует оценки генетических и средовых факторов риска исхода беременности и использование методов пренатальной диагностики.

Показаниями к проведению пренатальной диагностики являются:

- точно установленное наследственное заболевание в семье,
- возраст матери выше 35 лет, отца - от 40 лет,
- наличие в семье заболевания, связанного с полом,
- наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей (особенно транслокаций и инверсий),
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при аутосомно-рецессивном заболевании,
- наличие в анамнезе беременной длительной работы на вредных для здоровья производствах или проживания в местах с повышенным радиационным фоном и др.,
- повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребенка с врожденными пороками развития, сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной, лекарственная терапия.

Методы пренатальной диагностики:

1) Биохимические (определение уровней сывороточных маркёров крови у беременной женщины):

- определение концентрации α -фетопротеина (АФП);
- выявление уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ);
- определение уровня несвязанного эстриола;
- определение ассоциированного с беременностью плазменного белка А;
- выделение клеток или ДНК плода из организма матери.

2) Ультразвуковые (скрининговые и селективные), неинвазивные:

- ультразвуковое исследование плода (УЗИ).

3) Инвазивные:

- биопсия хориона и плаценты;
- амниоцентез (прокол плодного пузыря для получения околоплодной жидкости);
- кордоцентез (взятие крови из пуповины);
- фетоскопия (введение зонда и осмотр плода).

4) Методы лабораторной генетики (цитогенетика, молекулярная генетики т.д.)

5) Функциональная оценка состояния плода (доплерография, кардиотокография)

6) Методы верификации диагноза (патологоанатомические и синдромологические исследования)

7) Пре- и постнатальное консультирование

8) Другие лабораторные и клинические исследования, перечень которых расширяется с каждым днём.

Инвазивная диагностика.

Биопсия ворсин хориона	Сроки	Цитогенетическое исследование
Трансцервикальная	1 триместр 8-10 недель	Биохимическое исследование
Трансабдоминальная	С 11-22 недель - плацентобиопсия	Молекулярно-генетическое исследование
Амниоцентез	Ранний 9-11 недель	Цитогенетическое исследование
Трансвагинальный	Общепринятый 15-18 недель	Биохимическое исследование
Трансабдоминальный		Молекулярно-генетическое исследование
Кордоцентез	II триместр 18-22 неделя	Цитогенетическое, биохимическое и молекулярно-генетическое исследования, диагностика болезней крови плода, ВУИ, иммунодефицитных состояний.
Фетоскопия (не используется)	II триместр 18-23 неделя	Визуализация внешних ВПР
Биопсия тканей плода	II триместр 14-16 неделя	Печень Кожа