

Внедрение алгоритма медико-генетического консультирования родителей пациентов в специализированном центре в системе постдипломного обучения

Мария Игоревна Чернобровкина

кандидат медицинских наук

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова

Санкт-Петербург, Россия

tchernobrovik@mail.ru

 0000-0000-0000-0000

Поступила в редакцию 02.10.2021

Принята 03.11.2021

Опубликована 05.12.2021

 10.25726/e8326-3475-3894-v

Аннотация

В статье представлена разработанная модель медико-генетического консультирования пациентов и их родственников с врождёнными расщелинами лица, успешно внедрённая в специализированном диспансерном центре для детей с врождёнными аномалиями развития тканей челюстно-лицевой области города Санкт-Петербурга. Медико-генетическое консультирование представляет собой неотъемлемый аспект междисциплинарного алгоритма реабилитации детей с орофациальными расщелинами.

Ключевые слова

врождённая расщелина лица, аномалии лица, деформации лица, генетическое консультирование.

Введение

Врождённая расщелина лица представляет собой насущную медико-социальную проблему по всему миру, занимая первое место среди пороков развития челюстно-лицевой области. Согласно мировым эпидемиологическим данным, каждые 3 минуты рождается ребёнок с той или иной формой орофациальной расщелины (Stock, 2019). Последние зарубежные данные свидетельствуют, что пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 значительно повышает риски развития аномалий челюстно-лицевой области в результате воздействия вируса на организм женщины в особенности в первый триместр беременности, таким образом в следующем году вероятнее всего следует ожидать прироста числа врождённых пороков развития в мире (Liang, 2020).

Более половины орофациальных расщелин составляют мультифакторную природу с низким риском наследования, следовательно, рутинные генетические тесты не выявляют специфические нарушения ДНК в таких несиндромальных формах расщелин лица (Wantia, 2002). Этиопатогенез калейдоскопа врождённых расщелин лица складывается из синдромальных, моногенных, хромосомных, а также тератогенных форм. При мультифакторной природе развития расщелины лица происходит сочетанное воздействие генетических и эпигенетических механизмов (Genome, 2017).

Другая половина врождённых расщелин лица, большинство которых составляют расщелины нёба, ассоциированы с другими нарушениями роста и развития костей лица, а также с сопровождающими их синдромами. Роль мутаций в генах является основополагающей в развитии синдромальных форм расщелин лица.

Наследственные формы расщелин лица в составе синдромальной патологии могут быть также ассоциированы полиморфизмом генов: MTHFR, C677T, TBX22, FOXE1, COL2A1, TCOF1, IRF6, PLEKHA5 и других.

Материалы и методы исследования

Медико-генетическая стратегия в алгоритме реабилитации детей с врождёнными расщелинами лица начинается на этапе планирования беременности, особенно если в семейном анамнезе были случаи рождения ребёнка с подобным дефектом. На ультразвуковом скрининге в интервале с 11 – 22 недели эмбрионального развития в подавляющем большинстве случаев выявляют врождённую расщелину лица, исключение составляют, по нашим данным, атипичное расположение плода, маленькая форма расщелины, а также технический уровень диагностического оборудования. французской грамматики (Власов, 2011), в связи с чем довольно востребованное среди учащихся.

Более того, проведение генетического скрининга ребёнка позволит выявить сочетанные с врождённой расщелиной лица синдромы, а также определить предикторы развития синдрома обструктивного апноэ сна, обнаружить риски возникновения некоторых форм наследных заболеваний и малигнизаций (Batra, 2003). Рисунок 1 иллюстрирует модель медико-генетического консультирования специалистами центра по расщелинам лица города Санкт-Петербурга – генетиками, педиатрами, акушерами-гинекологами, неонатологами и врачами-терапевтами родителей несовершеннолетнего пациента и/или их законных представителей.

Критериями для постановки генетического диагноза наследственной формы расщелины лица являются наличие в семье двух и более родственников I степени родства с той или иной формой врождённой расщелиной лица. Совместно с врачом-генетиком в Центре проводится оценка пациента индивидуально с учётом семейного анамнеза, после чего проводится медико-генетическое консультирование родителей пациентов, оформляется добровольное информированное согласие родителей пациентов и/или их законных представителей. Важным этическим аспектом при проведении информирования родителей пациента и их родственников является результаты проведенного генетического исследования, которые будут иметь непосредственное отношение на всю семью и будущие поколения. Всем пациентам Центра, проходящих генетический скрининг, обеспечивается конфиденциальность персональных данных и результатов генетической информации согласно ФЗ от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных».

Информированием родителей пациента и самого пациента о рисках возникновения наследственных форм расщелин лица, изолированных форм или ассоциированных с другими синдромами развития челюстно-лицевой области занимаются члены междисциплинарной команды Центра. Важный аспект такого взаимодействия – получение достоверной информации о прогнозах и стратегии реабилитации. Попыткой разработать минимальные требования оказания медико-генетического консультирования среди родителей несовершеннолетних пациентов занялась ассоциация врачей – Королевский Колледж врачей и хирургов Великобритании 1996 году (Shaw, 1996). Наш опыт медико-генетического консультирования в родильных домах и детских городских больницах Санкт-Петербурга свидетельствует об отсутствии или недостаточном информировании со стороны медицинского персонала семей с новорожденным ребёнком о целесообразности выполнения генетического исследования, что и послужило предметом нашего научного интереса (Чернобровкина, 2020).

Результаты и обсуждение

Генетическое происхождение расщелины лица впервые подтвердилось работой Фогта Андерсена в 1942 году (Fogh, 1942). Впоследствии в многочисленных исследованиях была доказана мультифакторная природа наследования орофациального дефекта, где определенные гены в совокупности с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды вызывали расщелину лица (Cleft, 2009). К примеру, генетический портрет эмбриона складывается из неблагоприятной комбинации генов обои родителей, что в сочетании с действием конкретных экзогенных факторов формирует орофациальный облик. Достоверно обнаружено, что гены, кодирующие факторы транскрипции (TBX22, MSX1 и другие), факторы роста (TGFA, TGFB3 и другие), а также молекулы адгезии (например, PVRL1) вовлечены в этиологию расщелины нёба.

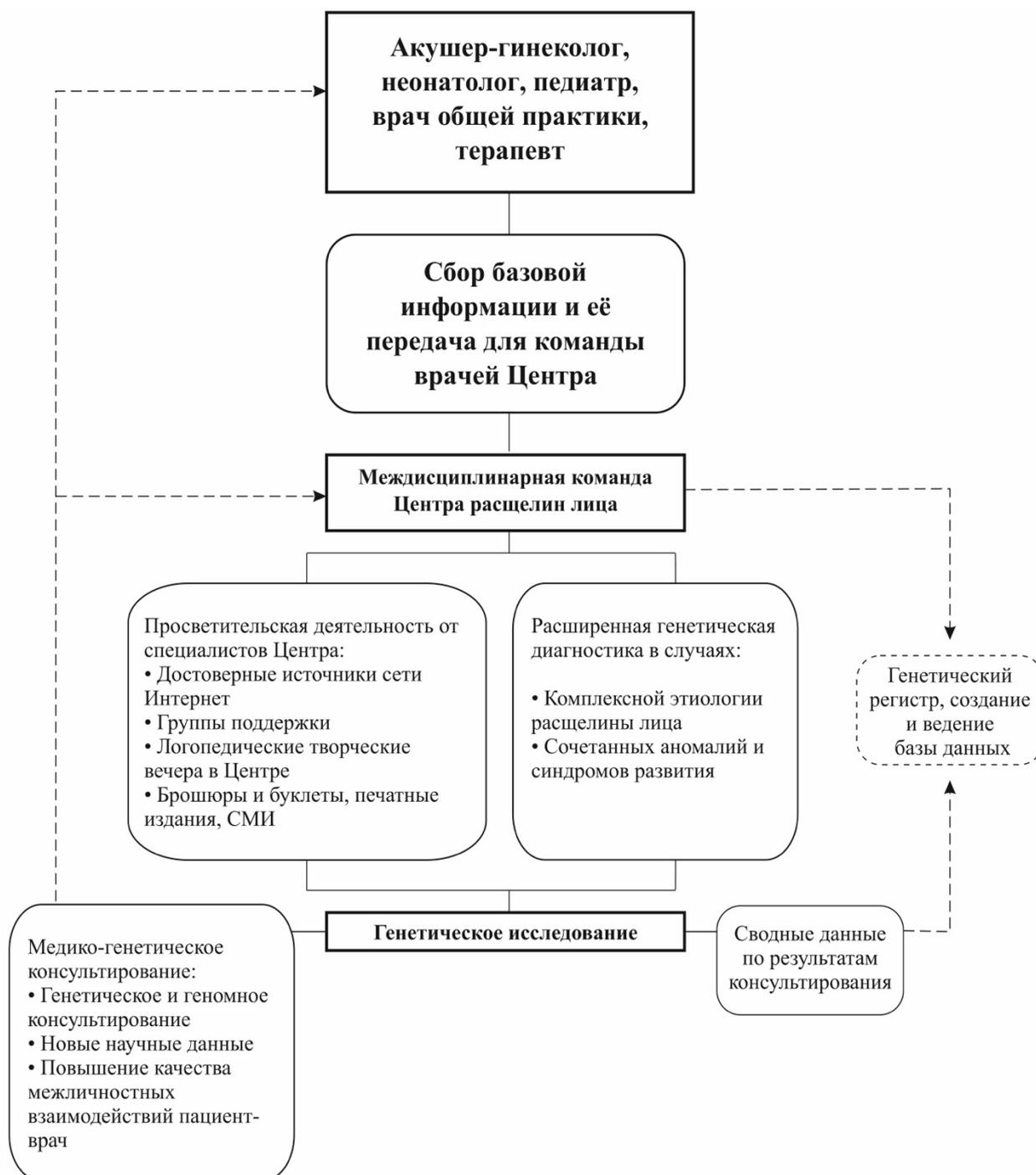


Рисунок 1. Внедрённая модель медико-генетического консультирования пациентов с врождённой расщелиной лица в специализированном центре Санкт-Петербурга

Технология таргетного секвенирования нового поколения (NGS – next-generation sequencing) – неотъемлемый биомедицинский инструмент установления молекулярно-генетических механизмов у пациента с врождённой расщелиной лица, а также последующего мониторинга динамики развития сочетанных форм расщелин лица. Преимущества использования такой технологии подразумевает одновременное исследование нескольких образцов, что делает исследование как точным, так и экономически намного более оправданным в пересчёте на одного пациента. Обследование пациентов с использованием мультигенных панелей обеспечит обнаружение не только ведущих мутаций у данного пациента, но и связанных с мутациями генов, которые с большой вероятностью приведут к развитию

синдромов и/или заболеваний в будущем. Понимание таких прогностических механизмов позволит разрабатывать персонифицированные превентивные программы.

Заключение

Разработанная модель медико-генетического консультирования пациентов и их родственников обеспечила врачам специализированного центра для детей с орофациальными расщелинами лица верификацию нозологической формы расщелины лица. Полученные результаты медико-генетического консультирования и последующей молекулярной диагностики обеспечивают высокую информативность и клиническую значимость, что исключительно ценно для семей с отягощенным анамнезом.

Работа выполнена при финансовой поддержке федерального гранта Президента Российской Федерации МК-2288.2020.7. для материальной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук в 2020–2021 годах.

Список литературы

1. Чернобровкина М.И., Силин А.В. История развития, исторические аспекты и современное состояние проблемы реабилитации пациентов с врожденной расщелиной лица // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. 2020. №5. С. 223–228.
2. Batra, P. Genetics of cleft lip and palate revisited / P. Batra, R. Duggal, H. Parkash // J Clin Pediatr Dent. – 2003. – № 27. – P. 311–320.
3. Cleft lip and palate / P.A. Mossey, J. Little, R. G. Munger et al. // Lancet. – 2009. – № 374. – P. 1773–1785.
4. Fogh, A. Inheritance of Harelip and Cleft Palate. / A. Fogh. – Copenhagen: A. Busck, 1942. – 266 p.
5. Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity / Y. Yu, Z. Xianbo, H. Miao // Nat Commun. – 2017. – № 8. – P. 1–11.
6. Liang, H. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? / H. Liang, G. Acharya // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2020. – № 99. – P. 439–442.
7. Shaw W. C. Minimum standards for the management of cleft lip and palate: efforts to close the audit loop / W. C. Shaw, A. C. Williams, J. R. Sandy // Ann R Coll Surg Engl. – 1996. – № 78. – P. 110–114.
8. Stock, N. M. Delivering effective genetic services for patients and families affected by cleft lip and/or palate / N. M. Stock, R. MacLeod, J. Clayton-Smith // Eur J Hum Genet. – 2019. – № 27. – P. 1018–1025.
9. Wantia, N. The current understanding of cleft lip malformations / N. Wantia, G. Rettinger // Facial Plast Surg. – 2002. – № 18. – P. 147–153.

Implementation of the algorithm of medical and genetic counseling of parents of patients in a specialized center in the system of postgraduate education

Maria I. Chernobrovkina

PhD, Assistant of General Dentistry Department
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Saint-Petersburg, Russia
tchernobrovik@mail.ru
 0000-0000-0000-0000

Received 02.10.2021
Accepted 03.11.2021
Published 05.12.2021

 10.25726/e8326-3475-3894-v

Abstract

Effective genetic service for patients with left lip and/or cleft palate (CL/P) was launched in clinical center for treatment congenital birth defects. Genetic and medical counselling was integrated into interdisciplinary clinical protocols in patients with orofacial clefts.

Keywords

cleft lip and palate, orofacial defect, genetic counselling.

The work was carried out with the financial support of the federal grant of the President of the Russian Federation MK-2288.2020.7. for financial support of young Russian scientists - candidates of sciences and doctors of sciences in 2020-2021.

References

1. Chernobrovkina M.I., Silin A.V. Istorija razvitija, istoricheskie aspekty i sovremennoe sostojanie problemy reabilitacii pacientov s vrozhdjonnoj rasshhelinoj lica // *Sovremennaja nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Serija: Estestvennye i Tehniceskie Nauki.* 2020. №5. S. 223–228.
2. Batra, P. Genetics of cleft lip and palate revisited / P. Batra, R. Duggal, H. Parkash // *J Clin Pediatr Dent.* – 2003. – № 27. – P. 311–320.
3. Cleft lip and palate / P.A. Mossey, J. Little, R. G. Munger et al. // *Lancet.* – 2009. – № 374. – P. 1773–1785.
4. Fogh, A. Inheritance of Harelip and Cleft Palate. / A. Fogh. – Copenhagen: A. Busck, 1942. – 266 p.
5. Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity / Y. Yu, Z. Xianbo, H. Miao // *Nat Commun.* – 2017. – № 8. – P. 1–11.
6. Liang, H. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? / H. Liang, G. Acharya // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – № 99. – P. 439–442.
7. Shaw W. C. Minimum standards for the management of cleft lip and palate: efforts to close the audit loop / W. C. Shaw, A. C. Williams, J. R. Sandy // *Ann R Coll Surg Engl.* – 1996. – № 78. – P. 110–114.
8. Stock, N. M. Delivering effective genetic services for patients and families affected by cleft lip and/or palate / N. M. Stock, R. MacLeod, J. Clayton-Smith // *Eur J Hum Genet.* – 2019. – № 27. – P. 1018–1025.
9. Wantia, N. The current understanding of cleft lip malformations / N. Wantia, G. Rettinger // *Facial Plast Surg.* – 2002. – № 18. – P. 147–153.