

Необходимостта от ранна диагностика и профилактика на наследствените болести при човека.

Кристина Захаријева, Деспина Георгиева

Summary: *The main goal of the early diagnostics of the genetic diseases is the revealing of the specific reasons, prognostic, prevention, predisposition. The specialized centers and offices for medical- genetic consultation realizes those diagnostics. Actually the genetic diagnostic defines the characteristics of the genetic change which is the reason for the disease.*

Key words: *prevention, genetic diseases, medical genetic diagnostics*

ВЪВЕДЕНИЕ

Медико-генетичната консултация е особена форма на здравно обслужване на населението. Основна задача е диагностиката на наследствените заболявания и разкриване на техния характер, причините, прогнозирането и профилактиката им. Тази дейност се осъществява от специализирани звена - центрове за медико-генетична консултация, медико-генетични кабинети.

Такава консултация трябва да търсят семейства, които имат дете с наследствено заболяване и се интересуват от риска за увреждане при второ дете, жени на възраст над 35 години, родители, работещи при вредни условия на труд, семейства имащи наследствени генетични заболявания, жени с неуспешна репродукция - спонтанни аборти, мъртво-роден плод, стерилитет. Наблюдава се увеличаване на желаещите за предбрачна консултация, особено при семейства в риск.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Генетичната диагноза по същество е определяне на характера на наследствената промяна, причина за заболяванията. Важен момент при диагностицирането е разграничаването на генотипа - съвкупността от наследствените заложиби на индивида, а външното им проявление се нарича фенотип. Материален носител на наследствената информация при човека са хромозомите, притежаващи свойството да се самовъзпроизвеждат и да се предават от поколение на поколение. Броят и структурата им в една нормална клетка се нарича кариотип-човешкият кариотип се състои от 46 хромозоми с определена морфологична характеристика. Групира се в 23 двойки, от които 22 са автозоми и една двойка гонозоми. Като половите хромозоми при жената са еднакви (XX), а при мъжа (XY). Хромозомите са изградени главно от ДНК, от която са изградени гените. Всеки признак се кодира от определен ген, но за всеки има по два гена-майчин и бащин. Когато един индивид съдържа два еднакви гена е хомозиготен по този ген – (AA, aa). Когато алелните гени са различни – (Aa)-индивида е хетерозиготен. Някои гени се проявяват само в хомозиготно състояние и те се наричат рецесивни- (aa), а когато се проявят и в хетерозиготно състояние - доминантни (AA, Aa). Постоянството на гените не е абсолютно, възможни са промени – мутации, които могат да бъдат генни или геномни и предизвикват наследствените болести, които могат да се проявят непосредствено след раждането или в по-късна възраст. Известни са над 300 хромозомни синдрома и около 3000 генно-обусловени болести.

Наследствените болести се обособяват в две големи групи:

- Хромозомни - дължащи се на хромозомни и геномни мутации.

- Генни - дължащи се на генни мутации, подчиняващи се на законите на Мендел.

Съществува и друга група заболявани, обусловени от взаимодействието и влиянието на множество гени наречени полигенни.

Към хромозомните се отнасят Тризомия 21 – Синдром на Даун, Тризомия 13 – Синдром на Пати, Тризомия 18 - синдром на Едвартс, Синдром на Клайнфелтън. Синдром на Търнар, Болест на котешкото мяукане и редица други бройни и структурни аномалии, чиято честота е много малка. Почти всички заболявания се придружават от различни морфологични отклонения и умствено изоставане. Хромозомните болести обикновено са спорадични и възникват в резултат на спонтанни мутации в половите клетки на единия родител, само около 5% се предават от поколение на поколение.

Синдром на Даун- най- честото хромозомно заболяване, дължи се на една допълнителна хромозома към 21 двойка. Среща се по- често при бременни над 35 години. Диагнозата може да се постави непосредствено след раждането, благодарение на дисморфичните белези: относително малка глава на новороденото, с намален предно - заден размер, тесни и косо разположени очни цепки, мълък нос с разширен корен, голям и често изплезен език, малки не добре оформени уши, суха и зачервена кожа на лицето, мускулна хипотония, крайници къси, широки и плоски стъпала и длани, често с пълни хернии и други аномалии на вътрешните органи- сърдечен порок, намален имунитет, умствено изоставане. Ефикасно лечение при това заболяване липсва. Деца със синдром на Даун изискват специализирани грижи и целенасочен цялостен подход от специалисти включени в мултидисциплинарни екипи- кинезитерапевти, ерготерапевти, социални работници, психолози и медицински специалисти. Добри резултати се постигат с изпълнението на съответните индивидуални програми при непрекъснатото сътрудничество между семейство и екипи. Семействата е необходимо да знаят, че могат да разчитат на постоянна подкрепа от специалистите и да не се чувстват изолирани от обществото.

Десет пъти по- рядко от Тризомия 21 – Синдром на Даун, се среща Тризомия 13 - Синдром на Пати, но се характеризира с по- тежки органични малформационно-микроцефалия, вълча уста, полидактилия и др, по- голяма част от децата, родени с това заболяване загиват в първите месеци след раждането.

Тризомия 18- се среща много рядко, аномалиите не са така груби както при Тризомия 13, но висцералните аномалии определят лошата прогноза на болестта.

Синдром на Клайнфелтън - среща се у момчетата и се дължи на допълнителна (X) хромозома и кариотипа е 47- XXУ, те са с висок ръст, хипоплазия на тестиси, аспермия, но чрез мъжки полов хормон може да се постигне мъжки хабитус, но без оплодителна способност, Диагнозата се поставя обикновено в пубертетна възраст.

Синдром на Търнар - при момичета- наличие само на една X хромозома кариотипа е 45 XO. Характеризира се нисък ръст, липса на вторични полови признаци, хипопластични яйчници. Още в периода на новороденото може да се открият характерни отоци по стъпалата и дланите. И тук хормоналното лечение може да оформи женски фенотип, но не и детеродна способност.

Котешко мяукане дължи се на липсата на късото рамо на петата хромозома, децата се характеризират с умствено изоставане, плачът им наподобява котешко мяукане.

При генните заболявания молекулата на ДНК може да бъде променена под влияние на различни фактори – физични, химични, биологични или спонтанно. Тези промени – мутации, пораждат моногенни и полигенни заболявания. Моногенните болести са свързани с дефект в синтеза на определена белтъчна молекула, кодирана от мотиралния ген. Когато мутациата обхвае и половите клетки, тя се предава по Законите на Мендел. При човека се наблюдават три основни типа генни заболявания: автозомно-доминантни, автозомно-рецесивни и полови- свързани .

Те могат да засегнат един или повече органи, цяла система и целия организъм. Автозомно-доминантните заболявания се характеризират с вертикално предаване- т.е има болни във всяко поколение, като при един болен родител риска за поколението е 50%. По- често срещани са Ахондроплазията, вродената чупливост на костите, Болест на Марфан, неврофиброматозата и др. Ахондроплазията се характеризира с непропорционален нанизъм, предимно на мишниците и бедрата, главата е относително голяма, с изпъкнало чело и хълънал в основата си нос, налице е и лумбална лордоза. Пръстите на ръцете са къси, интелекта и детеродната способност са запазени. Риска при следващо поколение достига до 75%. Диагнозата при тежките случаи се поставя още при раждането, а в леките, когато проличи иставането в ръста. Лечение липсва, прогнозата е добра по отношение на продължителността на живота.

Болест на Марфан - рядко срещано заболяване, костите израстват прекомерно на дължина, кръйниците са много дълги, с дълги пръсти на ръцете. Характеризират се със слабо развита мускулатура, съчетава се със сърдечни малформации, очни аномалии и други.

Афтозомно - рецисивните заболявания се характеризират с хоризонтално разпространение на болестите. Обикновено в предшестващите поколения не се откриват индивиди със същото заболяване, тъй като у тях гена се намира в хетерозиготно състояние. Раждането на дете с такова заболяване означава, че родителите му са хетерозиготни, т. е носители на болестния ген. Рискът такива родители да имат болно дете е 25 %. По- често срещани автозомно- рецисивни заболявания са муковисцидоза, спинална мускулна атрофия, таласемии, фенилкетонурия, мукополизахаридози и др.

Полово - свързани заболявания: Дължат се на мутации в X хромозомата, които водят до патологични състояния и заболявания. Проявяват се много тежко и изключително при деца от мъжки пол, тъй като наличието на две X хромозоми води до балансиране на генетичното действие, докато у момчета има само една X хромозома и ако тя е носител на болестния ген, той се проявява фенотипно. Жените са носители на тази група заболявания, без да боледуват от тях. Представители на тази група заболявания са хемофилията, цветната слепота, албинизма, прогресивната мускулна дистрофия и други.

При някои заболявания се наблюдава предпочитание към единия пол, макар и да боледуват и двата - те се наричат половозависими. Такива са вродената пилорна стеноза, тиреотоксикозата и др.

Само малка част от известните моногенни наследствени заболявания могат да се лекуват. Като се вземат в предвид и тежките хромозомни аномалии става ясно, че ранната диагностика на тези заболявания, както за семейството, засегнато от проблема, така и за обществото е от огромно значение. Тя се постига чрез методите на пренаталната диагностика. Основен подход е получаване на клетки от плода. Обикновено се извършва амницентеза от 15- 19 седмица на бременността. Получената амниотична течност се подлага на различни анализи- цитогетичен, биохимичен и ДНК- анализ. По този начин могат да се диагностицират около 60 молекулни болести. Точното поставяне на диагнозата и правилно определена на генетичния риск са двата най- важни етапа в медико - генетичното консултиране, а третият етап е съвет за генетичната прогноза и изходите в създадената в семейството ситуация. Пренаталната диагностика е система от подходи и диагностични методи за установяване на наследствените заболявания и дефекти във вътреутробното развитие. Методите биват инструментални, биохимични, цитодинамични и анализ на гени дефекти.

Доказано е, че синдрома на Даун е най- честото хромозомно заболяване, а това означава, че при всяка бременност съществува известен риск за раждане на дете с увреждане. През последните петнадесет години на всички бременни се предлага

УЗД и кръвна проба за оценка на риска за раждане на дете с хромозомни аномалии. Изследването е насочено преди всичко към жени над 35 години. Годишно в България се раждат около 100 деца със синдром на Даун. Като процента е по-голям при жени над 35 години. В голяма част от европейските страни, амниоцентезата се препоръчва при жени над 35г. Серумният скрининг не е диагностика, а само оценка на риска. Предимствата на изследването са: откриване на повече от 70 % от бременостите с Даун при жени под 35 години, откриване над 95% на случаите на бременостите с Даун при жени над 35г, открива 85 % от случаите на дефект на навралната тръба на плода. Недостатъците на това изследване са следните :установяват се 5% фалшиво-положителни случай при бременни под 35г., при жени над 35 години -34%, 30 % отрицателен резултат т. е нисък риск, а се ражда дете с Даун. За да се преадалят недостатъците се предлагат допълнителни изследвания. При доказване на риск от евентуално наследствено заболяване се предлага прекъсване на бременността по медицински показания. Тук е мястото да отбележим необходимостта от ранното диагностициране и определяне на риска от раждане на дете с увреждания. Място в профилактиката и поддържащото лечение на наследствените заболявания има и фенотипната им корекция. В съзнанието на хората се утвърдилата представата за безпомощност пред стоящият проблем. Съвременната медицина разполага с добре разработени и ефективни подходи за фенотипна корекция: заместителна терапия, извеждане на метаболитни продукти, витаминотерапия, диетотерапията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Във връзка с претотвратаването на раждане на дете с увреждане и съответните проблеми, произтичащи от естеството на наследственото заболяване и липсата на достатъчна информация за своевременна медико-генетична консултация информирахме 31 семейни двойки в период за една година, като 15 от тях попадат в рисковите групи за необходимостта от такава консултация. Проследихме предприетите от тях изследвания. За съжаление две от бременостите завършиха със спонтанен аборт в 3 лунарен месец, а една бременност беше прекъсната по медицински показания, въз основа на проведената медико-генетична консултация.

Тези данни говорят, за сериозността на проблема и голямата необходимост от информация. Факта че 31 информирани жени една е прекъснала бременността говори за необходимостта от активност както от страна на рисковите семейства така и от работещите в сферата специалисти.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Детски болести- Хр. Михов, МФ, 1991
- [2] Клинична генетика на вътрешните болести-И. Карнополски, МФ, София.
- [3] Ръководство по генетика- К. Ралчев, М.Пешева, Б. Дунков, София,1995

За контакти

Кристина Захаријева, гл. ас., ФОЗ - РУ „Ангел Кънчев”
Деспина Георгиева, ст. ас., ФОЗ - РУ „Ангел Кънчев”

Докладът е рецензиран.