

ОФТАЛМОГЕНЕТИЧНОТО КОНСУЛТИРАНЕ В ПОСТГЕНОМНАТА ЕРА

Попова А.

УМБАЛ „Александровска“, София

Ophthalmogenetical counseling in Postgenomic Era

Popova A.

Alexandrovska University Hospital, Sofia

Резюме

Офталмогенетичното консултиране е форма за първична профилактика на ниското зрение и слепотата от наследствени заболявания на очите.

Цел и обект на изследването: Разглеждат се новостите на офталмогенетичното консултиране в пост-геномната ера, включително у нас. Обект на изследването са лично прегледани деца, на възраст от новородено до 18 години, с наследствени заболявания на очите и техни кръвни родственици, преминали Детско очно отделение и Детския очен кабинет на УМБАЛ “Александровска” – София за последните 25 години.

Използвани методи: Всички рутинни, а по показания специализирани, офталмологични методи, в съчетание с генеалогичен анализ и модифициран близначен метод, прилагани у нас за диагностика на пациент с наследствено или предполагаемо наследствено заболяване на очите. Една част от пациентите са консултирани, изследвани и диагностицирани, включително на молекулярно-генетично ниво, в Клиника по генетика (София), Катедра медицинска генетика (София) и Клиника “Малинов” (София).

Резултати: Въвеждането на нови, високотехнологични методи в офталмологията в последните години подобри ранната клинична диагноза на редица наследствени заболявания на очите. След приключване на проекта за човешкия геном (2003 г.) до днес (2015 г.) непрестанно настъпват промени в медико-генетичното консултиране, респективно в офталмогенетичното консултиране.

Заклучение: Проучването на очната патология с нови високотехнологични методи на клинично ниво, включително на молекулярно ниво, издига на нов етап офталмогенетичното консултиране у нас.

Ключови думи: наследствени заболявания на очите, медико-генетично консултиране, офталмогенетично консултиране

Abstract

Oftalmogenetical counseling is a form of primary prevention of low vision and blindness from hereditary eye diseases.

Purpose and object of the study: We present new developments of ophthalmic genetic counseling in the post-genome era, including our country. The subject are personally examined children aged newborn to 18 years, with hereditary eye diseases and their blood relatives passed Children's Eye Department and Children's eye surgery at the University Hospital "Aleksandrovska" - Sofia for the past 25 years.

Methods: All the routine, but indications specialized ophthalmic methods, combined with genealogy and modified twin analysis applied in our country for the diagnosis of patients with hereditary or suspected hereditary eye disease. A majority of patients are consulted, tested and diagnosed, including molecular genetic level, in the Department of Genetics (Sofia), Department of Medical Genetics (Sofia) and the Clinic "Malinov" (Sofia).

Results: The introduction of new, high-tech methods in ophthalmology in recent years has improved early clinical diagnosis of a number of inherited eye diseases. After completion of the Human Genome Project (2003) to date (2015) constantly changes occur in medical genetic counseling, respectively in oftalmogenetical counseling.

Conclusion: The study of the ocular pathology with new high-tech methods of clinical level, including at the molecular level rises to a new stage oftalmogenetical counseling in our country.

Key words: hereditary eye diseases, medical genetic counseling, ophthalmogenetical counseling

Въведение

Офталмогенетичното консултиране е съвременна форма на първична профилактика за предвиждане, предотвратяване и ограничаване на ниското зрение и слепотата от наследствени заболявания при човека (специализирана МГК).

Своевременното поставяне на клинично-генетична (КГ) диагноза на пациент с вродена очна патология или със съмнение за изолирано наследствено заболяване на очите и днес е истинско предизвикателство, както за клинициста-офталмолог, така и за медицинския генетик.

За потвърждаването на КГ диагноза, респективно за изчисляването на риска за носителство и за повторемост на конкретната наследствена патология, са необходими точна и пълна клинична диагноза, и същевременно осъществяването на високоспециализирани и високотехнологични офталмологични и генетични изследвания.

След приключването на проекта за човешкия геном (2003 г.) до днес (2015 г.) настъпиха кардинални промени в генетичното, респективно в медико-генетичното консултиране (МГК), които не само промениха облика на

съвременната профилактична медицина, но откриха възможност за персонализирана медицина, за развитие на протеомиката, епигенетиката и др.

Кои и на какво ниво са знанията, уменията и практическото приложение, свързани с КГ изучаване на наследствените очни заболявания днес, включително и у нас, за да е офталмогенетиката, респективно генетичното консултиране на съвременно ниво? Отговор на част от тези въпроси са обект на тази публикация.

Цел и обект на изследването

Разглеждат се новостите на офталмогенетичното консултиране в постгеномната ера, включително у нас. Обект на изследването са лично прегледани и консултирани деца, на възраст от новородено до 18 години, с наследствени заболявания на очите и техни кръвни родственици, преминали Детско очно отделение и Детския очен кабинет на УМБАЛ "Александровска" – София за последните 25 години.

Използвани методи

Методиката е комплексна. Приложени са всички рутинни, а по показания специализирани, офталмологични методи, в съчетание

с генеалогичен анализ (класически основен метод в медицинската генетика) и модифициран близначен метод, прилагани у нас и днес за диагностика на пациент с наследствено или предполагаемо наследствено заболяване на очите [1; 20; 43; 47; 51; 53; 61; 64; 86; 88; 91]. Някои от високоспециализираните офталмологични методи (ERG; UBM; ехография; ФА и др.), прилагани по показания, са осъществявани от съответните специалисти в съответните отделения на клиниката ни. Някои деца, основно под пет годишна възраст, са изследвани под обща анестезия. Една част от пациентите (по показания) са консултирани, изследвани и диагностицирани в Клиниката по генетика (Институт по педиатрия, София), Катедрата по медицинска генетика (София), а на молекулярно-генетично ниво (екзомен анализ – NGS, за някои деца) – в Клиника “Малинов” (София). Направен е кратък литературен обзор и са представени обобщени данни за наследствените заболявания на очите у нас с прилагане на генетични методи.

1. Резултати и обсъждане

КГ проучвания на деца с вродени и наследствените заболявания на очите.

За периода 2006-2010 г. през Детско очно отделение на клиниката ни първично са преминали 4060 деца, с различни очни проблеми. Етиологичната структура на очната патология е следната: I. С генетични заболявания са 26,3 % (1068 деца) от изследваните деца; II. С възпалителни (инфекциозни) заболявания са 14,7 % (595 деца); III. С ретинопатия на недоносеното са 25,4 % (1030 деца); IV. С травми са 2,7 % (109 деца); V. С други заболявания са 1,3 % (53 деца); VI. Неуточнени случаи (предполагаемо генетични) са 29,6 % (1205 деца).

Основните КГ форми, констатирани при де-

цата с генетични заболявания (1068), са разпределени в осем КГ групи: 1. Различни КГФ на наследствена катаракта [тотална, зонарна, точковидна, полиморфна и др., с един и същ или с различен начин на унаследяване – автозомно-доминантен (АД); автозомно-рецесивен (АР); свързан с Х-хромозомата]; 2. Вродена глаукома (първична – хетерогенни, АР; мезодермална дисгенеза – АД; АР и др.); 3. Микрофталми (изолиран; асоцииран с други очни или общи заболявания – АД; АР; Х-свързан); 4. Рефракционни аномалии (миопия над 6 диоптъра – АД; АР; хиперметропия над 6 диоптъра – АД; АР; анизометропия > 1,5 диоптъра; астигматизъм > 1,5); 5. Конкомитентни форми на страбизъм (АД; АР; полигенни); 6. Вродени увреждания на ретината АД; АР; Х-свързани); 7. Вродени увреждания на зрителния нерв (АД; АР); 8. Други: вродена птоза (АД; спорадични); Sturds-Weber syndrome (АД); колобоми (на ирис, на хориоидея, на увеята като цяло – АД; АР; спорадични); и др. При 667 (62,5 %) от децата очният фенотип е с вроден характер. [61].

При 92,0 % от изследваните деца констатираните КГ форми (АД; АР; Х-свързани) за конкретните изолирани очни заболявания (primary congenital glaucoma; Morbus Stargardt; Retinitis pigmentosa и всички останали) са добре документирани в офталмологичната и медицинска литература и от други автори [2; 9; 16; 22; 26; 28; 72; 74; 102; 105; 107 – 110; 113; 122; 131; 137; 140; 144 – 146; 152; 153; 160; 161; 163; 169; 175; 184; 185; 194; 196 – 198; 205; 216; 220; 222; 223; 227 – 229; 232; 233; 237 – 239; 241; 249; 250], включително у нас [4; 5; 11; 13; 15; 21 – 24; 27; 31; 32; 34; 35; 39; 41 – 46; 48; 49; 55 – 63; 104]. По литературни данни, за по-голям брой от конкретните КГ форми вече има възможност и за молекулярна

диагностика, включително и у нас, чрез NGS [88]. Констатирани са и “особени”, както и неописвани от офталмолози у нас КГ форми [50; 55; 57; 60; 65; 67; 68; 75 – 77].

Рисковете за повторемост на определена наследствено детерминирана изолирана очна патология е изчисляван по известни и уточнени критерии (емпиричен начин, математично-генетични методи, изчисляване на коефициента на Dahlberg, използване на литературни и база данни, и др.), [1; 84 – 88; 96; 100; 101; 103; 114; 134; 136; 152 – 154; 158; 160; 173; 184; 185; 207].

Въпреки приложената комплексна методика за диагностика 29,6 % от общо изследваните деца (4060) остават етиологично неуточнени. В отделението ни постъпват най-често деца с изолирана очна проблематика и с известни (описани и уточнени като конкретна нозология в достъпната литература) КГ форми [29; 78; 128; 194; 218], с което може да се обясни сравнително високия процент на децата с доказано моногенно заболяване (26,3 %). Процентът на децата с ретинопатия на недоносеното – 25,4% (1030 деца), която вече е доказано мултифакторна патология, също е висок. Спорадичният характер, хетерогенността, богатия клиничен полиморфизъм, екзогенни фактори, фенотипното сходство (както с генно детерминирани така и с екзогенно обусловени очни промени), КГ полиморфизъм, невъзможността за непрекъснато проследяване във времето (повечето деца са от различни и далечни краища на страната ни) и други фактори (административни; организационни; социални и др.) са най-честите причини за значителни затруднения за ранната КГ диагноза, за своевременното офталмогенетично консултиране, за проследяване във времето и прогноза за зрителните функции.

КГ анализ на очните промени при деца от Клиника по генетика

Първи наши проучвания на очните промени при деца у нас, хоспитализирани в Клиника по генетика (София), бяха публикувани през 2000 г., обхващаха 126 деца и техни кръвни родственици [48].

През 2012 г. бяха публикувани нови резултати от ново (продължило) проучване (1992-2010) на очните промени при 441 деца, постъпили на изследване в Клиника по генетика в София и лично очно консултирани (на място). Пробандите бяха с общо 72 клинични (работни) диагнози. Повече от 2/3 от децата бяха с основна диагноза “Малформативен синдром” с неуточнена етиология. С очни промени бяха 339 (76,8 %) пробанди. Бе констатирано, че с изолирани (само очни) генетични увреждания са 2,7 % (9 деца), при 21,75 % (73 деца) очната патология бе част от фенотипа на основното заболяване, при 6,8 % (23 деца) може да се предположи независимо унаследяване на два патологични гена (един за общото и един за очното увреждане) и 69,0 % (234 деца) са неуточнените случаи. За целите на МГК, с отчитане на фактора “време”, заради предпологан плейотропен ефект или хетерогенност и др. (проследени бяха определени деца) бе направена съпоставка между началото на очната изява, началото на общите изяви и възрастта на детето, когато родителите са потърсили консултативна помощ. Констатирано бе, че при 81,0 % от децата очното увреждане е от рождение и първа клинична изява, на която не е отдадено необходимото внимание (по различни причини), 5,0 % от децата са имали от рождение общи и очни увреждания и 15,0 % от децата са с очни и общи увреждания от рождение [59]. По литературни данни болшинството от заболяванията при децата, оставени без лечение на очните проблеми, могат да са причина за необратима дефинитивна за-

губа на зрителни функции (дори до слепота). Резултатите ни потвърдиха социалната значимост, някои клинични и етиологични проблеми и затрудненията за своевременна и точна КГ диагноза, особено при дисморфичните и малформативните синдроми, при разглежданния контингент [5; 9; 15; 27; 28; 35; 43; 78; 79; 80; 91; 96; 102; 123; 130; 135; 139; 141; 147; 148; 162; 164; 171; 176; 195; 203; 219; 221; 226; 228; 246 – 248; 251].

КГ проучвания на деца със суспектната и детска глаукома

КГ проучване на деца, постъпили в ДОО с диагноза “суспектна глаукома” (по клинична пътека - КП), преминали за периода 2006-2010 сочи следното: 4,38 % (178 деца) от първично преминалите деца (4060) са децата, изписани със същата диагноза (“суспектна глаукома” – те са оставени под периодично наблюдение), 5,27 % (214 деца) са с различни клинични форми на детска глаукома, като над 80 % от тях се касае за деца с вродена първична глаукома. Възрастта на изследваните деца е от 20 дни до 18 години, а 70 % от тях са от различни краища на страната ни. Всички пробанди са спорадични случаи в родословията си. В две от родословията (1,12 %) пробандът има родственик с възрастова първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ). Някои автори и днес считат, че в случаите на възрастен болен с ПОЪГ може да и има болен с ПВГ [161; 194; 227]. При спорадичните случаи генеалогичният анализ не подпомогна съществено ранната КГ диагноза на детската глаукома. Двама от пробандите (1,12 %) са адоптирани (в ранна кърмаческа възраст). От получените резултати бе констатирано, че повече от половината от изследваните са деца в кърмаческа и ранна детска възраст, когато окото е в процес на най-активен анатомичен растеж и функционално развитие, а 91 % от изследваните деца

са във възрастта до 13 години, когато окото е в период на естествен анатомичен растеж и функционално развитие. От направеното проучване бе констатирано, че относителният дял на изследваните деца със суспектна глаукома бе 4,38 % [58]. По литературни данни, диагнозата първична вродена глаукома (ПВГ) изисква оценка на много и различни критерии [224], но щом се докаже ПВГ, се касае за генно детерминирана изолирана очна патология с АР начин на унаследяване, с емпиричен риск за потомството 25 %, дори да се касае за спорадичен случай [78; 96; 184; 194]. За ПВГ е характерна хетерогенността и богатия КГ полиморфизъм [43; 46; 52; 63; 64; 66; 67]. В достъпната литература са описани асоциации на ПВГ с общи увреждания [68; 69; 78]. Ранната съвременна КГ диагноза при спорадичните случаи изисква цитогенетични, молекулярно-генетични и др. изследвания за потвърждаване на клиничната диагноза ПВГ и/или продължително наблюдение във времето на тези болни заради фенотипно сходство с някои други вродени глаукоми [78; 104; 106; 111; 112; 115; 187; 192; 199; 201; 204; 206; 210; 211; 221].

КГ проучване на деца с мезодермална дисгенеза, включително с NGS-секвениране

За периода 15.09.1984-30.04.2012 г. са изследвани общо 27 пациенти, на възраст от 2 месеца до 68 години с различни клинични и етиологични форми на мезодермална дисгенеза (Аномалия на Аксенфелд; Синдром на Аксенфелд; Аномалия на Ригер; Синдром на Ригер; Синдром на Аксенфелд-Ригер; Синдром на Петерс). Обобщено, констатирано бе, че в 96,3 % патологията е двустранна, но с висок относителен дял на междуочни дискорелации (85,2 %) при всяка една от конкретните клинични форми. В 85,2 % се касае за изоли-

рана очна патология. Преобладават АР форми (58,8 %), [60; 62].

Известно е, че мезодермалната дисгенеза (Faulty cleavage syndrome - FCS) не е единно заболяване, а включва различни фенотипно сходни нозологични единици, с богата и широка клинична характеристика и доказано моногенна етиология, с АД или АР начин на унаследяване на различните клинични форми, някои са хетерогенни, доказани са отговорните патологични гени [116; 124; 125; 133; 138; 143; 149; 150; 157; 159; 165; 166; 168; 170; 174; 179; 180; 182; 186; 188; 194; 200; 202; 208; 212; 214; 215; 235; 245]. Съществува фенотипно сходство между FCS и някои екзогенно обусловени състояния, което затруднява ранната КГ диагноза [43; 78; 91; 96; 159].

КГ проучване на деца с аниридия, включително с NGS-секвениране

Проучени бяха 18 пробанди с вродена двустранна аниридия, на възраст от 6 г. до 18 г., които произхождат от 15 семейства на 15 родословия. Чрез генеалогичен анализ са обхванати общо 611 кръвни родственици на пробандите. В 72,2 % (13 пробанди) заболяването е фамилно, като при 11 пробанди унаследяването е АД, а при двама – АР. Както при фамилните случаи, така и при спорадичните аниридията не е самостоятелен признак, а мултиструктурно синдромно увреждане на очите (“аниридия синдром”). В няколко случая аниридията е съпътствана освен от други очни увреждания и от общи увреждания (“аниридия+ синдром”), [39; 43; 61; 70]. В четири случая бе доказана, чрез NGS-секвениране, мутация в PAX6-гена [75], в един случай аниридията се дължеше на мутация във VSX1-гена [76]. Хетерогенността, широкият клиничен полиморфизъм, динамика на симптоматиката във времето (богатия КГ поли-

морфизъм) са основни фактори които затрудняват конкретната КГ диагноза – изолирана аниридия или аниридия+синдром, а не толкова вродената липса на ирис (аниридията), като първа и водеща клинична проява. И други автори, освен нас [71], споделят, че запазването на полезни зрителни функции (те винаги са ниски) при пациенти с вродена аниридия изисква профилактика на очните усложнения – кератопатия, хипертензия и др. [46; 117; 118; 126; 161; 169; 177; 194; 228; 240; 249]. Днес е доказано, че вродената изолирана аниридия е моногенна патология с АД начин на унаследяване, а спорадичните случаи се считат за нововъзникнала АД мутация. Емпиричният риск за потомството е 50 %. Хетерогенността, динамиката на симптоматиката във времето са основни фактори, които затрудняват както точната КГ диагноза, така и прогнозата за зрителните функции [61; 78; 88; 96; 118 – 120; 132; 142; 155; 156; 172; 178; 181; 183; 189 – 191; 225; 230; 231; 234; 236; 242]. Днес има възможност и за пренатална диагноза на аниридията [126; 194].

2. Кратък литературен обзор:

2.1. Наследствените заболявания на очите в причините за слепота днес.

КГ познания за наследствените заболявания на очите възникват и се развиват успоредно с познанията за изучаването на зрителната система в норма и патология, най-вече след утвърждаването на офталмологията, а по-късно и на медицинската генетика, като самостоятелни научноприложни специалности (в различните страни в различно време), включително и у нас [14; 37; 87; 89; 93 – 95], продължават и днес. До 2003 г. съществуват енциклопедични трудове по изучаване на огромен брой наследствени очни заболявания, в клиничен, в КГ и/или генетичен аспект, как-

то в чужбина (1933 – А. Franceschetti [144]; 1951 – 1972 – А. Sorsby [216]; 1956 – 1976 – J. Francois [145]; 1961; 1963 – P. J. Waardenburg, A. Franceschetti, A. Klein [238]; 1974 – M. F. Goldberg [152]; McKusick - 1962 – 2008 [185]), така и у нас (1905 – 1961 – К. Пашев [35]).

У нас има редица дисертационни трудове, посветени на различни аспекти на някои наследствени заболявания на очите (по конкретна очна патология и/или обобщено): Ив. Василев, 1950, 1965 – 1968 [6 – 8; 10; 232; 233]; Н. Константинов, 1970 [21]; Ст. Дъбов, 1973 [13]; Е. Филипов, 1979 [91]; С. Борова, 1980 [4]; М. Никова, 1988 [34]; А. Накова, 1990 [31]; А. Попова, 1994 [43]; М. Конарева-Костянова, 1999 [25]; К. Андреев, 2005 [3].

Нов етап в изучаването, включително КГ изучаване, на наследствените очни заболявания настъпи в края на ХХ-ти век и началото на ХХI-ви век, след приключването на грандиозния Проект за картиране на човешкия геном (2003), [86; 88; 243; 244]. Новият етап е естествен резултат от развитието на медицината, генетиката, науката, като цяло, офталмологията, медицинската генетика, масовото навлизане на новите технологии в практическото здравеопазване, респективно в офталмологията и в медицинската генетика. В някои икономически развити страни офталмогенетиката вече е призната за самостоятелна специалност, с водещи офталмогенетици (E. Traboulsi; B. Lorenz; D. Mackey; B. Leroy; A. Churchill; F. Munier; R. Weleber и др.), [194; 205].

2.2. Медикогенетично консултиране

Медикогенетичното консултиране (МГК) е творческо приложение на всички постижения на общата медицинска генетика за ограничаване на проявата и разпространението на наследствените болести при човека [84 – 86;

88; 96; 99 – 101; 103; 119; 140; 209; 228]. Терминът “генетично консултиране” е въведен от Sheldon Clark Reedl (1910-2003), който за периода 1936-1940 е “инструктор” по генетика в Mc Gill University. По-късно терминът “генетично консултиране” е одобрен за международна употреба (на Първия конгрес по Медицинска генетика през 1950 г.), [207]. Основната задача на МГК е генетичното прогнозиране, а крайната цел е да се вземат съответните мерки за предпазване или ограничаване на създаването и раждането на болни и дефектни деца.

Въвеждането на генетичното консултиране (МГК) у нас е непосредствено свързано със създаването на първата Катедра по медицинска генетика и МКГ център към нея (1971 г., М. Цонева), [87]. Регламентиране на МГК дейности бе със заповед на Министъра на МНЗ от 1974 г., за МГК от общ тип. Тя осъществява основно профилактични дейности в две насоки – пасивна МГК (в рамките на семейството – предбрачна или следбрачна) и активна МГК (разкрива характера и честотата на наследствената патология за популацията. По статистика от 1984 г. пациентите с наследствени очни заболявания, потърсили консултативна генетична дейност (единствена до днес статистика), съставляват 1,24 % (М. Цонева, Медикогенетична консултация) [101].

В 80-те години на миналия век обект на дискусия, включително и у нас, бе изграждането на профилирани МГК – отделно за детски, неврологични, психични и др. или на МГК от общ тип. Оценено бе, че за малки страни и селища профилирани МГК са неоправдани [101].

Днес МГК у нас се провежда в седем държавни консултативни генетични центрове (три са в София и по един в Пловдив, Варна, Плевен, Ст. Загора), [88] и в някои лицензирани

ни частни МГК лаборатории (виж интернет).

2.3. МГК и офталмогенетика у нас

В труда си “Офталмологични изследвания върху наследствеността у нас” акад. Пашев (1943) обобщава своята четири десетилетна дейност от проучване на вродената и наследствена очна патология у нас [35]. Този къртовски труд е образец на енциклопедични клинични и етиологични знания за вродената и наследствената очна патология у нас в първите десетилетия на ХХ-ти век (в диагностичен, етиологичен, лечебен, профилактичен, рехабилитационен аспект) на индивидуално и на социално ниво. Този труд е безценно ръководство и за офталмолозите, офталмогенетичите и медицинските генетици на ХХI-ви век.

Регламентирана офталмогенетична МГК у нас е въведена през 1971 г. [93], през същата година когато е основана Катедрата по Клинична генетика [87]. От 2010 г. до днес дейността на МГК е регламентирана в стандарт (Стандарт Медицинска генетика), [81]. Офталмогенетиката днес е четвърто ниво високоспециализирана офталмологична дейност (Стандарт Очни болести), [82].

През 1971 г. бе открит първият у нас Кабинет по офталмогенетика, към НИОБ, София (Е. Филипов), който функционира на същата територия до 1986 г., а след това в Университетска Очна клиника, в Ст. Загора [93]. От 1986 г. до днес офталмогенетичната консултативна дейност в УМБАЛ “Александровска”, София се провежда на функционален принцип в Детски очен кабинет и между съответните вътреболнични и междуболнични лечебни заведения на територията на София (административно уточнени в списък). Е. Филипов провежда първото популационно-генетично проучване на етиологията на слепотата у нас, сред контингент от слепи индивиди

(Съюза на слепите в България и Училището за деца с нарушено зрение, София), с комплексна КГ диагностика (обхващаща всички съвременни за времето си, валидни и днес, офталмологични, клинично-генетични, генетико-математични методи, достъпни у нас). Резултатите му сочат, че с наследствени моногенни заболявания са висок процент от възрастните слепи (64,5 %), като водещи са автозомно-рецесивните форми – АР (79,7 %). Също висок е процента на наследствени моногенни заболявания в групата на децата (73,1 %), а водещи са също (като при възрастните) АР заболявания. Освен това 66,1 % от децата и 51,7 % от възрастните са с вродена слепота, като най-често вродената слепота е и наследствена, както при децата (79,5 %) така и при възрастните (87,8 %). Авторът изчислява минималните генни честоти за повторемост на отделните АР и автозомно-доминантни (АД) очни заболявания, довели до слепота изследваните деца и възрастни. Тези проучвания са от съществено значение за дейността както на клиничната, така и на активната офталмогенетична дейност, а също и на МГК дейности в 80-90-те години на ХХ-ти век у нас.

КГ проучване на клиничните форми на слепота и тяхната етиология при децата от Училището за зрително увредени в София, в което и до днес се обучават зрителноувредени деца от цялата страна, потвърди (1984; 1993; 1994), че основните КГ форми продължават да са генно детерминирани [43]. Освен това бе отбелязано съществуването на клинично-генетичен полиморфизъм (КГП) почти при всички обсъждани КГ заболявания [43].

Уредбата на МГК у нас днес е представена в Стандарта по Медицинска генетика (Наредба № 38/20 август 2010 г., МЗ, обн. в ДВ, бр. 67 от 27 август 2010 г.). Според този стандарт показанията за МГК са пациенти със следните

заболявания: вродени малформативни синдроми, хромозомни болести, репродуктивни проблеми, вродени веществообменни заболявания, вродени анемични синдроми, невродени дегенеративни заболявания, фамилни злокачествени заболявания, болни родственици с някое от изброените заболявания [81].

В стандарта по Очни болести (Наредба № 36/6 август 2010 г., МЗ, обн. в ДВ, бр. 66 от 24 август 2010 г., изм. в ДВ, бр. 92 от 23 ноември 2010 г.) офталмогенетиката е интердисциплинарна дейност (за която е необходима допълнителна квалификация) за първична и вторична профилактика, диагноза, медицинска и социална рехабилитация, обособена в самостоятелен клон (Раздел I. т. 4.2.7.), [82].

Обобщения

Известно е, че медицинската профилактика е грижа за здравето на човека – на индивидуално и на социално ниво. Известно е, че не може да се провежда качествена медицинска профилактика, включително профилактика на зрението, без да са известни анатомичното устройство и функцията на дадения орган, и на организма като цяло, без да се познава нормата с нейните варианти, причините и факторите за проява на дадена болест, епидемиологията и др. [2; 6 – 12; 16 – 19; 23; 24; 27; 35 – 38; 40; 46; 54; 73; 79; 80; 88; 90; 92; 96 – 98; 101; 107; 121; 137; 161; 163; 169; 213; 222; 228; 243; 244].

Въвеждането на университетско медицинско образование и утвърждаването на офталмологията като самостоятелна специалност издигна офталмологията като водеща специалност за опазване на човешкото зрение.

Възникването и утвърждаването на офталмологията, а по-късно и на офталмогенетиката е резултат от дългогодишното описване

и изучаване на слепотата (първите сведения в литературата са от Kterias, IV-ти в.пр.н.е.) до днес, така и с изучаването на причините за слепота от офталмолози с все по-нови апарати и методи (от XIX-ти и през XX-ти век) до днес [194], включително и у нас [20; 83; 88]. Периодичното и непрекъснатото изучаване на вродените и наследствените очни заболявания в клиничен и етиологичен аспект с нови и все по-нови (иновативни, високотехнологични) апарати и методи от XIX-ти и XX-ти век, което продължава и в XXI-ви век, подпомага съвременната зрителна профилактика [88; 213; 244]. Широкото навлизане на генетичните и на научните познания в медицинската клинична дейност, и създаването на МГК във високо развитите икономически страни (40-50-те години на XX-ти век), включително у нас (1971 г.) и развитието на генетичното консултиране до днес, а също така и на медицината и на генетиката като науки е част от съвременната профилактика и грижа за здравето, и за очното здраве на населението (WHO, 2015; European Society of Ophthalmology, 2015; European Society of Human Genetics, 2015; International Society For Genetic Eye Disease & Retinoblastoma (ISGEDR), 2015), [194; 244]. По онлайн данни броят на наследствените моногенни очни заболявания с уточнени гени е 969, които са причинени от 754 патологични гена (Maciej Krawczyński, 2011), [174].

По Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) последните (поредно ъпгрейдвани) данни, към 03.11.2015 г., броят на моногенните заболявания е 23 191, като 4 574 са заболяванията с уточнена фенотипна характеристика и молекулна база [194], което показва невероятно бързия растеж на броя на описваните наследствени болести при човека, сравнен с предишни данни.

Днес и у нас, както в редица Европейски

страни, наследствените заболявания (моногенни, хромозомни, мултифакторни), заедно с някои възпалителни (увеити в детска възраст и др.), митохондриални и др. болести са отнесени към групата на т.н. “Редки болести” [30; 88; 205].

Съвременните методи – стар и нов [NGS (Next-Generation Sequencing) тест] за секвениране на човешкия геном (идентификация на ДНК нарушения) са високотехнологичен начин за своевременна КГ диагноза, включително за редица очни заболявания. Тези методи се различават по различни параметри: бързина за резултата (6 м. до 1 год. – старите и 1-2 дни с новите методи), информативни възможности (400 bp. – старите и 1-12 млн. pb с новите методи), точност на резултата (1 прочит – старите и 30-100 прочита с новите методи), възможност за броя на едновременно изследваните (1 пациент – старите и 4-12-95 пациента с новите методи), [86; 88].

Мултигенни панели за диагностика на моногенни дефекти при редки очни болести предлагат някои генетични лаборатории в света. В Emory Genetic Laboratory – Atlanta, USA, 2014 и още 17 страни (Гърция, Франция, Португалия, Турция, Германия, Холандия, Ирлан-

ди, Норвегия и др.) се прилага панел за очни заболявания, който съдържа 221 патологични гени. Голям е броят на държавите, в чийто генетични центрове се прилагат различни генетични тестове и за очни наследствени заболявания. България е една от петте Европейски държави, която разполага с панел за изследване с NGS-технология [88].

Заклучение

Проучването на очната патология с нови високотехнологични методи, както на клинично ниво, така и на генетично ниво, включително на молекулярно-генетично ниво, издига днес на качествено нов и най-висок до сега етап офталмологията, клиничната офталмогенетика, респективно офталмогенетичното консултиране у нас. Клиничната офталмогенетика е една от най-големите интра-, интер- и мултидисциплинарни дисциплини в икономически развитите страни, включително у нас.

Ключови думи

наследствени заболявания на очите, медико-генетично консултиране, офталмогенетично консултиране

** Книгописът от 251 публикации /104 български/ и /113 след 2000 г./ е на разположение на интересуващите се и се намира в автора.*

Рецензент: доц. д-р Зорница Златарова, д.м.