

В.М. ПАНАХИАН

СИСТЕМА ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Азербайджан. Гос. ин-тут усовершенствования врачей им. А. Алиева

Клиническое значение наследственных факторов в возникновении, течении и исходе врожденных заболеваний ЛОР-органов в настоящее время полностью не раскрыто, решение этой проблемы невозможно без широкого внедрения в практику лечебно-диагностических учреждений методов клинической генетики и синдромологии. Учитывая, что пороки развития ЛОР-органов являются проявлениями эмбриопатии, у больных с врожденной патологией этих органов весьма вероятны проявления эмбриопатий также других органов и систем. Это подтверждается работами, в которых описаны случаи генетических заболеваний у лиц с тяжелыми пороками ЦНС, костно-мышечной системы, где патология ЛОР-органов входила в общий симптомокомплекс в виде нозологического синдрома (Б.В. Шеврыгин и соавт., 1985; Э.А. Цветков и соавт., 1991; Г.В. Кручинский, 1999; Cistulli et al., 2000).

В клинической практике наибольшую сложность для установления нозологической формы заболевания представляют его синдромные формы. В настоящее время необходимо разработать и внедрить системный подход к обследованию пациентов в хирургическом стационаре, в основе которого лежит то обстоятельство, что большинство дефектов развития и заболеваний может быть изолированным или включенным в состав известных синдромов или неуточненных комплексов множественных врожденных дефектов (В.М. Панахиан и соавт., 2002; McKusick, 1992).

В связи с этим **целью** нашей работы явилось обоснование системы профилакти-

ки и раннего выявления врожденной и наследственной патологии ЛОР-органов в Азербайджанской республике. Достижение указанной цели было предусмотрено рядом задач: изучить распространенность, частоту и структуру врожденной и наследственной патологии ЛОР-органов, выявить влияние кровнородственных и эндогамных браков на формирование аномалий, определить частоту распространения генной и фенотипической частоты и установить их типы наследования, а также определить возможные этиологические и патогенетические факторы риска рождения ребенка с врожденными и наследственными заболеваниями ЛОР-органов у населения изучаемых регионов.

Материал и методы исследования

С целью выявления лиц с врожденными и наследственными заболеваниями ЛОР-органов проведены экспедиционные исследования за период с 1997 по 2003 год путём обследования населения районов и сёл Азербайджанской Республики. Популяционным обследованиям подвергнуты все регионы Азербайджанской республики.

Результаты исследований основывались на документации отдела статистической отчетности Министерства здравоохранения, Центрального статистического управления Азербайджанской республики, ВТЭК и ВКК городских и центральных районных лечебных учреждений, Центрального правления «Общества глухих и слабослышащих», специализированных учебных заведений и школ для слабослышащих и глухих, а также Государственных учреждений по трудоустройству пациентов (инвалидов).

В работе использованы необходимые оториноларингологические и генетические методы исследования.

Оториноларингологические методы включали специальные инструментальные и функционально-лабораторные способы диагностики. У больных с аномалиями и врождёнными пороками ЛОР-органов применялись рентгенологические и ультразвуковые методы исследования, а также компьютерная томография черепа. У пациентов с нарушениями слуха выполнялось акустическое и аудиологическое исследование по стандартным методикам (В.Т. Пальчун и соавт., 2001).

Генетические методы исследования состояли из генеалогического, цитогенетического, молекулярного и способов биохимической генетики (Ч. Ли, 1978).

Генеалогический метод заключался в генеалогическом анализе составленных родословных, дифференцировании типа кровнородственности или же эндогамности брака (Н.П. Бочков, 2002).

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ статистических материалов позволил выявить 7725 человек с врождённой и наследственной формами оториноларингологических заболеваний. Фенотипическая частота распространения ЛОР-патологии составила 0,094% и не превышала данный показатель заболеваемости в других странах. При сопоставлении врождённой и наследственной ЛОР-заболеваемости у городского (0,096%) и сельского (0,092%) населения Республики существенных различий не было обнаружено.

Из общего числа больных (7725), выявленных по Республике, нами проведено клинико-генеалогическое обследование 1606 пробандов с патологией ЛОР-органов. Генеалогический анализ показал, что из 1606 обследованных у 741 (46,13%) пробанда в формировании врождённых пороков и аномалий развития ЛОР-органов играл роль наследственный фактор с различными типами наследования. Причинами заболевания у остальных 865 (53,8%) лиц оказались экзогенные факторы (тератогенные, хими-

ческие, токсические, влияние окружающей среды, патологическое течение беременности и родов у матери и др.). Частота распространения генетической патологии при врождённых пороках и аномалиях ЛОР-органов в популяциях составила 0,4613 долей единицы.

Как известно, при кровнородственных браках возникает гомозиготность патологического рецессивного гена, что повышает риск рождения потомства с наследственной патологией. Высокая частота выкидышей, рождения мертвых и недоношенных детей, а также появления врождённых пороков развития и наследственных заболеваний наблюдается чаще у детей, родившихся от кровнородственных браков, чем у детей, родители которых не являются родственниками. Из обследованных нами 1606 пациентов с врождёнными и наследственными заболеваниями ЛОР-органов у 579 родители состояли в кровном родстве. При этом частота кровнородственных браков у населения города составила 32,5%, у жителей села – 39,5%.

Таким образом, полученные результаты популяционно-генетических исследований выявили довольно высокую частоту кровнородственных браков у населения Республики. Данный факт свидетельствует о значительном влиянии генетического груза популяции на формирование аутосомно-рецессивной и рецессивно-сцепленной с X хромосомой патологии среди обследованного населения.

С целью лечения и профилактики возникновения врождённых и наследственных заболеваний ЛОР-органов нами предложено развертывание на местах медико-генетического консультирования населения, особенно в репродуктивном возрасте.

На современном этапе медико-генетическое консультирование является наиболее распространённым специализированным видом медицинской помощи, а также профилактики развития наследственных болезней. В результате генетического скрининга с целью уменьшения патологической наследственности и прогнозирования здорового потомства нами на современном этапе организовано проспективное и ретроспективное медико-генетическое кон-

консультирование для 122 семей с тяжёлыми сочетанными и синдромными формами оториноларингологических заболеваний.

Целью медико-генетического консультирования в общепопуляционном смысле являлось снижение показателей патологической наследственности, а целью индивидуального консультирования – помощь в планировании семьи, лечении и прогнозировании здорового потомства. Следовательно, критериями эффективности медико-генетического консультирования по вопросам здорового и полноценного деторождения служило изменение частоты появления патологических генов и изменение поведения супругов.

При проведении медико-генетического консультирования учитывались следующие показания: подозреваемая наследственная болезнь в семье, наличие кровнородственных браков, наличие экзогенных факторов и неблагоприятное течение беременности.

Таким образом, каждая супружеская пара из данной группы была подвергнута медико-генетическому консультированию до планируемой беременности (проспективно) и, безусловно, после рождения больного ребёнка (ретроспективно). Медико-генетическое консультирование осуществлялось в 4 этапа: диагностирование, прогнозирование, заключение и советы.

Во время медико-генетического консультирования врачом-генетиком выполнялись две основные функции: это использование дифференциальной диагностики специальными генетическими методами исследования для установления точного диагноза и определение прогноза здоровья будущего или уже родившегося потомства.

В наших исследованиях основным контингентом являлись семьи, в которых имелись больные с диагнозом глухоты (глухонемы), с тяжёлой формой тугоухости и пациенты с расщелиной верхней губы и нёба, а также с тяжёлыми сочетанными формами других болезней и синдромов.

Основной задачей отоларинголога являлось раннее выявление у детей врождённой и наследственной форм тугоухости во избежание развития прогрессирующей глухоты.

Проведенные нами исследования позволили выявить распределение возникновения полной глухоты, связанной с возрастом, у лиц с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания. В 66,9% случаев глухота проявилась в детском возрасте (5-6 лет), и большинство из них из-за несвоевременной диагностики слуховой недостаточности в последствии разучились говорить. Это особенно характерно для гетерозигот по доминантному гену. Следует отметить, что в большинстве наблюдений это были дети из сельских регионов, где вследствие недоступности аудиометрического исследования заболевание выявлялось в поздние сроки.

У 33,1% наблюдаемых пациентов отмечалась медленно прогрессирующая глухота, проявившаяся в зрелом возрасте. Следует отметить и тот факт, что путем клинико-генеалогического анализа нам удалось, исследуя сегрегацию патологического гена глухоты среди больных с медленно прогрессирующей глухотой, определить два типа наследования. Это аутосомно-доминантный и мультифакторные типы.

Следовательно, при популяционных исследованиях нами выявлены и идентифицированы следующие изолированные, а также сочетанные наследственные заболевания уха, горла, носа и синдромы: глухота (глухонемота), болезнь Дауна, олигофрения, талассемия, синдромы Марфана, Ушера, Аарского, Лоренса-Муна-Барде-Бидля, Вейзенбурга-Сикара-Робина, Альберс-Шенберга, Альстрема-Хальгрена и Эйнлинса. Также обнаружены сочетанные заболевания ЛОР-органов с патологией сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, эндокринной и нервной систем.

В большинстве случаев родители больных являлись родственниками, преимущественно двоюродного типа. Следовательно, патологические гены при этом имели аутосомно-рецессивный тип наследования. При аутосомно-доминантном типе наследования патологический ген обладал высокой экспрессивностью и отличался пенетрантностью. Нередко отмечались наблюдения X-сцепленного с полом рецессивного гена. Также имели место случаи мультифакторного типа наследования. Поэтому

для дифференциации и изучения отдельных наблюдений патологии ЛОР-органов необходимо медико-генетическое проспективное, а также, по необходимости, ретроспективное консультирование семей с генетическим риском путем использования методов генетического анализа родословных с учетом поправки коэффициента инбридинга, а также специальных методов диагностики оториноларингологических заболеваний.

Анализ результатов проведенных исследований позволил нам разработать стройную систему профилактики и раннего выявления врожденной и наследственной патологии ЛОР-органов.

Прежде всего, это – создание кабинетов медико-генетического консультирования, раннее выявление врожденной и наследственной патологии ЛОР-органов путем анализа статистической отчетности по обращаемости и результатов медицинских осмотров, а также применения информативно-диагностических методов обследования населения Азербайджанской республики и внедрения системы реабилитации (медицинской и социальной) больных с врожденной и наследственной патологией ЛОР-органов.

Таким образом, по результатам статистической отчетности по обращаемости среди выявленных лиц с врожденной и наследственной патологией ЛОР-органов и наличием кровнородственных браков в роду нами была внедрена система реабилитации в семьях с генетическим риском развития наследственной патологии. Это осуществлялось путем создания специализированных кабинетов медико-генетического консультирования, организованных в стационарах, поликлиниках и женских консультациях. Задачей таких кабинетов являлось раннее выявление, оказание специализированной медицинской помощи и реабилитации больным с врожденной и наследственной патологией ЛОР-органов.

В частности, в лечебно-профилактических учреждениях г. Баку с пригородами, в Гянджа-Казахской и Муганской зонах созданы кабинеты медико-генетического консультирования семей с генетическим риском рождения детей с тяжёлыми соче-

танными и синдромными формами оториноларингологических заболеваний. Составлен реестр изолированных, сочетанных и синдромных форм оториноларингологических заболеваний, включающий 332 известных синдрома, сочетающихся с патологией ЛОР-органов, и опубликованный в виде справочника для врачей широкого профиля.

Распределение обратившихся в медико-генетическую консультацию пациентов по группам заболеваний соответствовало их тяжести и частоте выявления в популяциях. Однако анализ обращаемости по «нозологическому принципу» в консультациях разных стран свидетельствует об отклонениях от теоретически ожидаемого распределения. Самыми многочисленными группами во всех консультациях являлись семьи, имеющие детей с хромосомными болезнями, врожденными пороками развития и нервнопсихическими заболеваниями. Социальная характеристика в разных консультациях была однотипной. Мотивами для обращения в консультацию было желание иметь здорового и полноценного ребёнка (около 90%), а также желание вылечить больного ребёнка (около 10%). В 50% семей отмечались конфликтные взаимоотношения супругов.

Популяционные эффекты медико-генетического консультирования выражались в изменении частоты выявления патологических аллелей. В результате такого консультирования отмечалось незначительное снижение частоты развития тяжёлых доминантных болезней, потому что 80-90% из них являлись результатом новых мутаций.

Кабинеты медико-генетического консультирования должны быть организованы во всех крупных городских больницах и родовспомогательных учреждениях Азербайджанской республики. При развитии здравоохранения увеличиваются реальные потребности в медико-генетическом консультировании. Всем семьям, в которых родились дети с врожденной и наследственной патологией, требуется медико-генетическая помощь. Это значит, что каждая 5-10-я семья нуждается в общем или специализированном медико-генетическом консультировании.

На современном этапе развитие медико-генетического консультирования возможно лишь в условиях пренатальной диагностики, использующей и ультразвуковое исследование, и оперативную технику (хорионбиопсия, амнио- и кордоцентез, биопсия мышц и кожи плода), и современные лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические) исследования.

Таким образом, научно обоснована система лечения и профилактики врожденных и наследственных форм оториноларингологических заболеваний в семьях с генетическим риском рождения больного ребенка, в основе которой должно быть проспективное и ретроспективное медико-генетическое консультирование с использованием клинико-генеалогического анализа родословных и поправки коэффициента инбридинга.

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: Геотар-Мед, 2002. – С. 61-66, 319-331.
2. Кручинский Г.В. Классификация врожденных аномалий и уродств ушной раковины при синдромах 1-й и 2-й жаберных дуг // Вестн. оториноларингологии. – 1999. – №4. – С. 18-21.
3. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. – М.: Мир, 1978. – 546 с.
4. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников Н.Б. Генетика для врачей. – М.: Медицина, 1990. – 225 с.
5. Пальчун В.Т., Крюков А. И. Болезни уха, горла и носа. – М.: Медицина, 2001. – 615 с.
6. Панахиан В.М., Крюков А.И., Расулов Э.М. Справочник врожденных и наследственных заболеваний в оториноларингологии. – Баку, 2002. – 171 с.
7. Цветков Э.А., Зайцев В.С., Гринфельд Я.Л. Классификация врожденных пороков развития гортани // Вестн. оториноларингологии. – 1991. – №3. – С. 33-38.
8. Шеврыгин Б.В., Манюк М.К. Классификация аномалий развития полости носа у детей // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1985. – №3. – С. 5-8.
9. Cistulli P.A., Sullivan C.E. Influence of maxillary morphology on nasal airway resistance in Marfan's syndrome // Acta Otolaryngol. – 2000. – March; 120(3). – P. 410-413.
10. McKusick M.D. Mendelian inheritance in man. The John Hopkins University press. – Baltimore & London, 1992. – 117 p.

Поступила в редакцию 11.11.08.

© В.М. Панахиан, 2008

СИСТЕМА ПРОФІЛАКТИКИ ТА РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД ТА СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ

Панахиан В.М. (Баку)

Резюме

Організована система профілактики та раннього виявлення природжених і спадкових форм оториноларингологічних захворювань у сім'ях з генетичним ризиком народження хворої дитини, в основі якої повинно бути проспективне та ретроспективне медико-генетичне консультування з використанням клініко-генеалогічного аналізу родоводу та поправки коефіцієнта інбридинга.

SYSTEM OF PREVENTIVE MAINTENANCE AND EARLY OF CONGENITAL DEFECTS AND HEREDITARY DISEASES IN OTORINOLARYNGOLOGY

Panahian V.M. (Baku)

Summary

The system of preventive maintenance and early revealing of congenital and hereditary forms ENT-diseases in families with genetic risk of a birth of the sick child, in a basis, which prospective and retrospective medical-genetic consultation with use of the clinical-genealogic analysis of family trees and the amendment of factor inbreeding is organized.