

А.А. Устинович, Т.Н. Войтович, К.Н. Устинович

**ВКЛАД НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ
ОСТРЫХ СРЕДНИХ ОТИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ
И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Для изучения доли наследственного влияния на заболеваемость острыми средними отитами новорожденных и детей первых месяцев жизни проведен клинико-генеалогический анализ родословных 39 детей, перенесших острый отит в первые три месяца жизни и 24 детей, не болевших отитами, составивших контрольную группу. Установлена мультифакториальная природа острых средних

отитов и определена доля наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания.

Ключевые слова: наследственные факторы, острый средний отит, новорожденные, младенцы.

A.A. Ustinovich, T.N. Voitovich, K.N. Ustinovich

THE DEGREE OF HEREDITARY FACTORS ON THE INCIDENCE OF OTITIS MEDIA IN NEONATES AND CHILDREN DURING THE FIRST MONTHS OF LIFE

To study the degree of hereditary influence on the incidence of acute otitis media in neonates and children during the first months of life the analysis of 39 pedigrees of children with acute otitis media in the first three months of age, and 24 children without a history of ear infections, as a control group was carried out. The results show multifactorial genesis of acute otitis media. The degree of hereditary predisposition was calculated.

Key words: hereditary factors, acute otitis media, neonates, infants.

Современные представления об этиопатогенезе наиболее распространенных заболеваний в детской популяции склоняются в большинстве случаев к мультифакториальной природе их развития: частота болезней с наследственным предрасположением составляет более 90% всех неинфекционных форм патологий [1, 3]. Отличительной особенностью полигенных болезней является индивидуальная проявляемость заболевания вследствие воздействия генетических и средовых влияний различной степени.

Для каждого мультифакториального заболевания существует предрасположенность, определяемая наследственными и внешнесредовыми факторами, поэтому есть индивидуумы более или, напротив, менее предрасположенные к развитию определенного заболевания.

Развитие молекулярной генетики дало возможность оценить роль генов кандидатов в развитии различной патологии.

Предрасположенность к возникновению заболевания зависит от большого числа генов с аддитивным эффектом и значительного количества независимо действующих внешнесредовых факторов.

В основе предрасположенности к болезням находится генетическое разнообразие (генетический полиморфизм) популяций по ферментам, структурным, транспортным белкам, антигенным системам и т.д.

Практически для каждой болезни можно выделить главные гены предрасположенности, продукты которых играют ключевую роль в инициации патологического процесса, и второстепенные, чьи продукты играют дополнительную роль. Таким образом, гены предрасположенности — это варианты генов (аллели), совместимые с нормальным ходом онтогенеза, но на более поздних стадиях развития в неблагоприятных условиях они приводят к различным заболеваниям.

ДНК каждого человека уникальна. В ней имеется множество различных вариантов нуклеотидных последовательностей, характерных именно для данного индивидуума. Они особенно многочисленны на уровне случайных замен (полиморфизмов) единичных нуклеотидов (англ. single-nucleotide polymorphism, SNP). Именно SNP особенно важен для молекулярной диагностики болезней. Спектры генетических полиморфизмов зависят от географических условий, расовой (этнической) принадлежности и др. и возникают в результате естественного отбора. В определенных условиях они могут предрасполагать к развитию специфических заболеваний или, напротив, препятствовать им.

Благодаря успехам молекулярной генетической диагностики установлены гены предрасположенности к острым и хроническим болезням органов дыхания, бронхиальной астме, патологии сердечно-сосудистой, кроветворной систем, желудочно-кишечного тракта [10] и многим другим.

В последние годы формируется мнение, что и ряд инфекционных заболеваний также имеет наследственную предрасположенность, то есть в их развитии принимают участие не только средовые, но и генетические факторы.

Наследственная основа подверженности инфекционным болезням по мнению И.А. Гончаровой с соавт. (2006г.) затрагивает в первую очередь механизмы противoinфекционного иммунитета [4].

Так как цитокины являются медиаторами воспаления, в этой связи несомненно, что изучение генов, контролирующих активность цитокинов, является важной задачей при исследовании механизмов развития и течения заболеваний и выявление предрасположенности к инфекциям.

Исследованиями последних лет определены гены, влияющие на предрасположенность и особенности течения пневмонии, вирусного гепатита С, туберкулеза, сальмонеллеза, клещевого энцефалита, болезни Лайма и др. [4, 8]. Активно изучается влияние генетических факторов на развитие ЛОР патологии [2, 6, 11].

Работами Тихомировой И.А. (2009г.) установлено, что полиморфизм генов IL4 ассоциирован с формированием у ребенка хронического тонзиллита и аденоидов, [11], а по данным Тимчук Л.Э. (2005г.) полиморфизм генов IL-1 способствует развитию хронического гнойного риносинусита [2].

На наличие наследственной предрасположенности к развитию острых средних отитов (ОСО) в детском возрасте указывают многие исследователи [7, 8, 12, 13, 15].

Несмотря на очевидную роль инфекционного агента, перинатальных факторов риска, возрастных анатомо-физиологических особенностей в этиопатогенезе ОСО у детей первых месяцев жизни, большое значение придается и его генетической составляющей.

Работами последних лет установлено, что гены восприимчивости к отитам находятся в локусах 17q12 и 10q22.3 [15], а полиморфизм гена CC16 (38 G>A) ассоциирован с развитием секреторного среднего отита [11].

Patel J.A. с соавт. (2006г.) изучал влияние полиморфизма генов цитокинов и установил, что генетический полиморфизм FНОα-308 и ИЛ-6-174 существенно связан с предрасположенностью к воспалению среднего уха [12].

Ларина Л.А. (2003г.), используя близнецовый метод, доказала более высокую распространенность хронического тонзиллита, фарингита и тубоотита среди близнецов, по сравнению с детьми, рожденными от одноплодной беременности [6].

В литературе мы не встретили работ, в которых был бы проведен клинико-генеалогический анализ с количественным определением доли наследственного предрасположения к развитию ОСО. В связи с этим, нам представлялось важным на основании анализа родословных больных ОСО новорожденных и детей первых месяцев жизни оценить влияние наследственных факторов на развитие заболевания в данный возрастной период.

Цель исследования: провести сравнительный анализ родословных детей, перенесших ОСО в первые месяцы жизни и здоровых детей, не болевших отитами в первые годы жизни.

Материал и методы

Изучение доли наследственного влияния проведено путем анализа 39 родословных детей, перенесших ОСО в первые 3 месяца жизни.

Контрольную группу составили 24 родословные детей, не болевших отитами.

Поскольку ОСО является распространенной патологией детского возраста, и его единичные эпизоды регистрируются у 71 - 80% детей в первые три года жизни [5, 9], но у большинства в последующем не повторяются, при анализе заболеваемости родственников пробандов нами учитывалось лишь наличие у

Таблица 1. Частота заболеваемости отитами в семьях больных и здоровых пробандов

| | Число пробандов | I степень родства | | | II степень родства | | | В целом по родословным | | |
|----------|-----------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|--------------|---------------------------|---------------|--------------|
| | | Общее число родственников | Число больных | Частота (%) | Общее число родственников | Число больных | Частота (%) | Общее число родственников | Число больных | Частота (%) |
| Больные | 39 | 99 | 36 | 0,363 (36,3%) | 247 | 27 | 0,109 (10,9) | 346 | 63 | 0,182 (18,2) |
| Здоровые | 24 | 56 | 11 | 0,196 (19,6%) | 158 | 10 | 0,063 (6,3%) | 214 | 21 | 0,098 (9,8) |

них хронических, рецидивирующих либо повторяющихся на протяжении ряда лет ОСО с тяжелым либо осложненным течением. Клинико-генеалогические исследования основывались на методе, включающем в себя количественное сравнение изучаемого признака в группах больных и здоровых пробандов, определение частоты больных и здоровых родственников в обеих группах и ее сравнение по I и II степеням родства, вычисление коэффициента подверженности (liability), предложенному D.S. Falconer (1965) [14].

Величину коэффициента наследуемости (h²) определяли по коэффициенту регрессии по формуле:

$$b = \frac{R_{\text{контр}}(X_{\text{контр}} - X)}{a_{\text{контр}}}$$

где **b** - коэффициент регрессии; а и х - величины, соответствующие q (взяты из таблицы, предложенной Фалькonerом).

q - частота изучаемого признака, вычисляемая из отношения A/N (A - число больных, N - общее число индивидуумов в модели),

$$p = 1 - q$$

Для I степени родства коэффициент наследуемости определяли по формуле:

$$h^2 = 2b, \text{ для II степени родства по формуле } h^2 = 4b.$$

Стандартную ошибку вычисляли по формуле

$$\pm SE(h^2) = 2Vb, \text{ где } Vb - \text{ моделирование дисперсии « b » и равно: } Vb = [p/a - b(a^2 - x)]c^2 - Wc + (p/a)c^2 - Wc$$

Результаты и обсуждение

Нами изучена частота встречаемости отитов у родственников детей, перенесших ОСО в первые месяцы жизни и не страдающих данной патологией, в 2 степенях родства.

Данные представлены в таблице 1.

Установлено, что частота отитов у родственников I степени родства (родители + дети - родные сибсы) в группе больных пробандов составила 0,363 (36,3%), что в 1,9 раза выше, чем среди здоровых детей 0,196 (19,6%). У родственников II степени родства (дяди и тети, бабушки и дедушки) частота изучаемого признака в основной группе снижалась до 0,109 (10,9%), но по сравнению с группой здоровых детей оставалась высокой: 0,063 (6,3%) в контроле.

В целом по родословным I и II степеней родства частота отитов среди родственников составила 0,182 (18,2%) в группе пробандов с ОСО и 0,098 (9,8%) в контрольной группе. Следовательно, в семьях, где ребенок перенес ОСО в первые месяцы жизни, заболеваемость среди родственников была почти в 2 раза выше, чем там, где пробанд не болел ОСО.

При анализе заболеваемости родителей больных пробандов (таблица 2) установлено, что в 41% родословных оба родителя не болели отитами (против 75% в контроле). В 51% случаев болел один родитель (в контроле 21%), оба родителя страдали отитами в 7,7% семей (4% в контроле).

Таблица 2. Частота заболеваемости отитами родителей больных и здоровых пробандов

| Группы родителей | Общее число родственников (абс. число родословных) | Оба здоровы (абс. число родословных (%)) | Оба больны (абс. число родословных (%)) | Один болен (абс. число родословных (%)) |
|----------------------------|--|--|---|---|
| Родители в группе больных | 78 (39) | 16 (41%) | 3 (8%) | 20 (51%) |
| Родители в группе здоровых | 48 (24) | 18 (75%) | 1(4%) | 5 (21%) |

Таблица 3. Коэффициент наследуемости предрасположения к отитам

| Степень родства | A | | N | | Q | | p | | X | | A | | h ² ±SE (h ²) |
|---------------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|--------------------------------------|
| | Осн группа | контроль | Осн группа | контроль | Осн группа | контроль | Осн группа | контроль | Осн группа | контроль | Осн группа | контроль | |
| I степень родства: | 36 | 11 | 99 | 56 | 0,363 | 0,196 | 0,637 | 0,804 | 0,358 | 0,856 | 1,039 | 1,411 | 56,8±1,8% |
| II степень родства: | 27 | 10 | 247 | 158 | 0,109 | 0,063 | 0,891 | 0,937 | 1,232 | 1,530 | 1,714 | 1,964 | 56,0±2,5% |

Примечание: A - число больных; N - общее число лиц; q - частота заболевания (A/N); p = 1 - q; x и a - величины, соответствующие q и взятые из таблицы D.S. Falconer (1965); h² - коэффициент наследуемости предрасположения; ±SE(h²) - стандартная ошибка

Таким образом, частота отитов у родителей болеющих ОСО детей была почти в 2 раза выше, чем у родителей детей, составивших контрольную группу.

Полученные нами данные подтверждают полигенный тип наследования предрасположения к ОСО:

1. Частота отитов у близких родственников больных пробандов почти в 2 раза выше, чем в популяции здоровых.

2. При последующих степенях родства эта частота быстро падает (в I степени родства - 36,3%, во второй -10,9%).

3. Показатели частоты болеющих отитами в 2,3 раза выше среди родителей больных детей по сравнению с контролем, что свидетельствует об увеличении риска для других членов семьи.

С целью изучения количественного вклада наследственных факторов в формирование предрасположения к ОСО а также степени наследственного предрасположения нами использован метод, предложенный D.S. Falconer (1965). Применение модели D.S. Falconer для оценки коэффициента наследуемости к отитам представлено в таблице 3.

Анализ полученных данных показал, что среди 99 родственников I степени родства 36 страдали отитом. Это дает коэффициент наследуемости (h²) предрасположения 56,8%. Из 247 родственников II степени родства болели отитами 27 человек, что дает (h²) равным 56,0%.

Исходя из полученного коэффициента наследуемости, можно сделать вывод, что вклад наследственных и средовых факторов в развитие заболевания в периоде новорожденности и первые месяцы жизни примерно одинаков. При этом предрасположенность к ОСО может и не реализоваться при отсутствии неблагоприятных внешнесредовых воздействий. В то же время отягощенный по инфекции материнский анамнез, ОРВИ, контакт с табачным дымом, раннее прекращение грудного вскармливания и другие известные факторы риска развития ОСО [8] в условиях контаминации ребенка инфекционными агентами существенно повышают риск заболевания.

Проведенное исследование позволяет отнести ОСО к мультифакториальным заболеваниям, при которых реализация наследственного предрасположения происходит под воздействием и на фоне неблагоприятных факторов внешней среды.

Выводы

1. Предрасположение к острым средним отитам имеет полигенный тип наследования, что подтверждается высокой частотой патологии у близких родственников, которая снижается в последующих поколениях.

2. Доля наследственных факторов в формировании предрасположения составляет 56%, а на участие неблагоприятных внешнесредовых факторов приходится 44%.

3. Установленная высокая доля наследственной предрасположенности к отитам у детей, значительные различия по частоте этой патологии между родственниками I и II степени родства позволяют прогнозировать высокую склонность к этим заболеваниям во всех

Оригинальные научные публикации

последующих поколениях с возрастающей частотой, что следует учитывать при формировании групп риска.

4. При формировании групп риска по развитию острых средних отитов наряду с выявлением предрасполагающих внешнесредовых факторов следует проводить анализ родословных и при составлении плана лечебно-оздоровительных мероприятий в этой группе основной акцент делать как на устранение вредных факторов окружающей среды, так и повышение резистентности организма.

Литература

1. Вельтишев, Ю.Е. Профилактическая и превентивная нефрология. Генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий / Ю.Е. Вельтишев, М.С. Игнатова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 1996. - №3. - С. 34-61.

2. Влияние функционального полиморфизма генов семейства интерлейкин-1 на предрасположенность и характер течения хронического гнойного риносинусита и эффективность терапии рекомбинантным интерлейкином-1 бета (беталейкин). / Л. Э. Тимчук [и др.] // Рос. оториноларингология. - 2005. - N2. - С. 84- 87.

3. Войтович, Т.Н. Роль наследственных факторов в формировании тиреоидной патологии / Т.Н. Войтович, Е.Н. Альферович // Мед. журн. - 2012. - №1 (39). - С. 21-25.

4. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям / И.А. Гончарова [и др.] // Вестник ВОГиС. - 2006. - Том 10, № 3. - С. 540-552.

5. Катосова, Л.К. Этиология и рациональная антибактериальная терапия тяжелых форм острых средних гнойных отитов у детей / Л.К. Катосова, А.В. Очкасов, М.Р. Богомильский // Антибиотики и химиотерапия. - 2006. - Том 51, № 2. - С. 23-29.

6. Ларина, Л. А. Состояние ЛОР органов и звукового анализатора

у близнецов / Л.А. Ларина // Рос. оториноларингология. - 2003. - № 1.- С. 87-89.

7. Меркулова, Е.П. Орган слуха у детей: монография: в 2 ч. / Е.П. Меркулова. - Минск: Тесей,- 2010. - Ч. 2. - 246 с.

8. Полиморфизм промоторного участка генов G-308A TNFA, T-330G IL2, C590T IL4, C-703T IL5 и C-592A IL10 у больных вирусным гепатитом С / В.В. Авдошина [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2005. - Том 4, № 2. - С. 78-80.

9. Самсыгина, Г.А. Острый средний отит у детей: принципы диагностики и антибактериальной терапии / Г.А. Самсыгина, В.С. Минасян // Педиатрия. - 2007. - Том 9; № 1. - С. 18-21.

10. Связь полиморфизма -511С/Т в промоторной области гена интерлейкина-1b с предрасположенностью и особенностями клинических проявлений и течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.П. Иванов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопрокт. - 2006. - №1. - С. 42-46.

11. Тихомирова И.А. Хронические заболевания ЛОР органов у детей в формировании профиля патологии / И. А. Тихомирова // Рос. оториноларингология - 2008. - N 3. - С. 8-13

12. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media / J. A Patel [et al.] // Pediatrics. - 2006. - Vol. 118, № 6. - P. 2273-2279

13. Casselbrant, M.L. Genetic susceptibility to otitis media / M.L. Casselbrant, E.M. Mandel // Curr Opin Allergy Clin Immunol. - 2005. - Vol. 5, № 1. - P.1-4.

14. Falconer, D. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives / D. Falconer // Ann. Hum. Genet. - 1965. - Vol. 29. - P. 51-76

15. Otitis media: a genome-wide linkage scan with evidence of susceptibility loci within the 17q12 and 10q22.3 regions./ M.L. Casselbrant [et al.] // Med Genet. - 2009, Sep 3;10:85. doi: 10.1186/1471-2350-10-85.

Поступила 14.01.2013 г.