КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ИНБРИДИНГА

Юлдашев М.А., Жабборов Д.Т., Раимов Ж.К.
Джизакский областной многопрофильный медицинский центр (Джизак, Узбекистан)

Резюме. *Обследовано 23 ребенка, больных атопическим дерматитом, рожденных в условиях инбридинга узбекской популяции. Контрольную группу составил 41 практически здоровый ребенок. Семейное изучение показало, что инбредные браки в основном были ортокузенными. Заболевание имело своеобразную клиническую картину, с низкой выраженностью пенентрантности. Использование менделирующих маркерных систем дает возможность разработки лечебных и профилактических мероприятий*

THE CLINICO-GENETIC PECULIARITIES OF THE COURSE OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN IN TERMS OF INBRIDING

Yuldashev M.A., Jabborov D.T., Raimov J.K.
Jizzakh Regional Multidisciplinary Medical Center (Jizzakh, Uzbekistan)

Summary. *We examined 23 children with atopic dermatitis who were born in terms of inbreeding of Usbek population. Controled group consisted of 41 practically healthry children. Our investigation of family anamnesis showed that inbreed wedlocks mainly were ortocousin. The course of the disease clinically had peculiar character with a low expression of a penentrance. Using of Mendeles marker systems gives us oppotunity to organize curative and prophylactic measures.*

Последние годы в решении проблемы атопического дерматита (АД) особое внимание уделяется изучению генетической природы заболевания [1,11-13]. Подобныйподход позволяет выделить в популяции индивидов, обладающих наследственной предрасположенностью к заболеванию и разработать целенаправленные лечебно-профилактические мероприятия.

Известно, что, признаки, возникающие в результате эволюции генофонда любой популяции, отличаются по-своему характеру на воздействия внешних и социальных факторов среды [9]. Одним из факторов, нарушающих законы равновесия в генотипе, являются инбредные браки [3,4,10]. Под воздействием инбридинга происходит гомозиготизация генотипа, что приводит к нарушению закона Харди-Вейнберга [2], поскольку при кровнородственных браках увеличивается вероятность встречаемости генов, характерных для общего генотипа. Подобное состояние в последующих поколениях увеличивает процент повышения различных аномальных изменений [6,8].

Наблюдения показывают, что коэффициент инбридинга в США составляет 0,0008 (0,22%), Канаде 0,00045 (1,52%), Бразилии 0,00044 (0,8%), Индии 0,01056-0,02872 (4,4%-11,9%), Мексике 0,0003, Португалии 0,0315, Японии 0,002-0,027, Туркмении 36,0%, Таджикистане

25,7%-48,7%, Республике Коми 20,3% [5,7]. По данным Е.К Гинтера и соавт., в узбекской популяции состояние инбридинга находится на высоких показателях и коэффициент инбридинга составляет 0,00742 [4,9].

Исследование кровнородственных браков, с одной стороны, показывает степень выраженности близости между супругами, с другой стороны указывает на долю общности генов между ними.

Таким образом, влияние инбридинга на течение АД остается неизученным направлением. В этой связи и целью насто-

ящего исследования явилось изучение особенностей течения АД у детей в условиях инбридинга.

Обследовано 23 больных детей, (10 девочек, 13 мальчиков) рожденных от кровнородственных браков, узбекской популяции, возраст которых составлял от 6 месяцев до 7 лет. Контрольную группу составили 41 практически здоровый ребенок, рожденный в инбредной среде.

У 13 (56,5%) матерей беременность протекала с токсикозом, у 3 (13%) и у 3 (13%) - соответственно с нефропатией и анемией. В 3 (13%) случаях отмечена при родах асфиксия, на грудном вскармливании находились только 13 (56,5%). Профилактические прививки в 13 (56,5%) случаях дети получали в срок, в 10 (43,5%) случаях прививки не производились в связи с болезнью детей. Течению АД в 10 (43,5%) случаях сопутствовали ОРВИ, в 3 (13%) случаях дизентерия и в 3 (13%) случаях ветряная оспа. В 3 (13%) случаях наблюдалась аллергия к пищевым продуктам и лекарственным препаратам. Среди родственников I-степени родства аллергические заболевания встречались в 6 (26,1%), среди родственников II- и III- степени - в 17 (73,9%) случаях. Среди родителей больных детей у 3 (13%) была отмечена экзема и у 3 (13 %) пищевая аллергия.

В инбредной среде у 13 (56,5%) больных заболевание впервые началось в возрасте 3 мес, в 6 месяцев заболевание диагностировалось уже у 18 (78,2%), в возрасте 9 месяцев - у 21 (90,4%) и к 2 годам заболеваемость отмечалась у всех 23 (100%) больных детей. Обострение заболевания в 13 (56,5%) случаях наблюдалось весной, в 5 (21,7%) - летом, в 3 (13%)- осенью и в 2 (8,7%) - зимой. Возникновению болезни в 3 (13%) случаях способствовала пищевая аллергия, а в 5 (87%) причина обострения была неизвестна.

Наши наблюдения показали, что в условиях инбридинга по сравнению с панмиксной средой отмечается тяжелое течение атопического дерматита. Клиника заболевания отличалась ранним началом, распротраненностью и торпидностью к проводимой терапии. Процесс сопровождался зудом у всех больных, беспокойством, нарушением сна у 13 (56,5%), жжением у 3 (13%). Периферические лимфоузлы были значительно увеличены у 3 (13%), заметнее - 12 (52,2%) больных. Дермографизм в 3 (13%) случаях был белым, в 17 (73,9%) - красным и в 3 (13%) случаях - смешанным, при этом у 20 (87%) больных он был стойким и у 3 (13%) не стойким. АД у 5 (34,8%) детей сопровождался ОРВИ, у 3 (13%) - аллергическим ринитом, у 3 (13%) - пищевой аллергией, у 5 (27,3%) - пиодермией, у 8 (34,8%) -рахитом, у 5 (27,3%) - анемией и у 3 (13,0%) - гипотрофией. Течение АД совпадало в 10 (43,5%) случаях с младенческой стадией течения болезни, у 13 (56,6%) - с детской. При этом экссудативная форма болезни наблюдалась у 8 (34,7%), больных, эритематосквамозная - у 5 (21,7%), эритематосквамозная с лихенификацией - у 10 (43,5%) больных детей в инбредной среде.

Семейное изучение показало, что инбредные браки в 13 (56,5%) случаях встречались среди детей братьев и сестер, в 2 (8,7%) - среди детей сестер и в 8 (34,8%) – среди детей братьев. Такие браки называются параллельными, или ортокузенными. Кровнородственные браки в 18 (72,3%) семьях встречались среди родителей, в 5 (21,7%) - среди бабушек и дедушек. При этом в 15 (62,2%) случаях браки были среди здоровых и в 3 (13,5%) - среди больных родителей, а также в 3 (13%) - среди здоровых и в 2 (8,7%) - среди больных бабушек и дедушек. Среди родственников АД встречался у 10 (43,5%), при этом у 5 родственников I степени родства, у 3 во II степени родства, и у 2 - III степени родственников.

Результаты исследования показали, что у больных АД детей, рожденных в инбредных условиях, ступени передачи генов для всего рода соответствовали 4. Полученные результаты были оценены через коэффициент инбридинга - F и соответствовали - F = 1/16, или 0,0625 (см. таблицу).

Показатели коэффициента инбридинга при кровнородственных браках

Кровнородственные браки	Коэффициент инбридинга (F)
Дядя-племяница	1/8
Двоюродные сибсы	1/16
Двоюродные племяники	1/32
Троюродные сибсы	1/64
Троюродные племяники	1/64
Дважды троюродные сибсы	1/128

Если инбредные браки были среди бабушек и дедушек, то количество ступеней передачи генов в локусе равнялось 7 (3) - от отца, 4- от матери. В этих случаях время коэффициент инбридинга *F* равен 1/15, или 0,0666. Следовательно, коэффициент инбридинга, с одной стороны, характеризует о степени родственных связей между родителями, с другой стороны, является мерой измерения величины наследственной подверженности заболеванию.

У больных детей, рожденных от ортокузенных браков, определение наследственной подверженности *P*, с участием коэффициента инбридинга полиэмпирическим путем показало, что эта величина составила 16,7%.

Изучение наследственной подверженности с точки зрения пенентрантности показало, что проявление болезни или пенентрантность выражалось низким уровнем. Это подтверждает еще раз, что на развитие АД влияют не только генетические, но и средовые факторы. Определение доли гомозигот *H* у детей, больных АД, рожденных в инбредной среде, показало, что эта величина составила 9,3%.

Полученные результаты позволяют раскрыть неизученную генетическую природу болезни с использованием феномена инбридинга. Изучение патогенеза болезни по такому принципу позволит в переспективе установить прогноз болезни и разработать лечебно-профилактические мероприятия.

Для оценки течения АД у детей в условиях инбридинга были изучены некоторые менделируюшие маркерные системы и их ассоциативные связи с заболеванием. Показано увеличение количества больных детей с *B* (III) группой крови (14;60,9%) по сравнению с инбредной контрольной группой (p <0,05). Количество детей, больных АД с 0 (I) и *A* (II) группами крови наоборот было меньше, при одинаковом количестве детей с *AB* (IV) группой крови. Обнаружено почти в 3 раза снижение уровня *P*1 антигена у детей, больных АД, в инбредной популяции. При анализе содержания изоантигенов *MM, NN, MN* в альтернативных группах получены разнонаправленные результаты. Отмечено увеличение содержания *MM* и, наоборот, снижение уровня *NN* и *MN* антигенов. Причем такое снижение было достоверно значимым по *MN* антигенам (p<0,05).

Исследование содержания гаптоглобина трех разновидностей показало увеличение содержания *Hp* 2-2 типа у 69,6 % больных детей (*P*<0,05) при снижении уровня *Hp* 2-1 и отсутствии *Hp* 1-1.

Наличие у большинства больных *B* (III) группы крови, уменьшение содержания *P*1 и *MN* антигенов и увеличение содержания *Hp* 2-2 разновидности гаптоглобина можно считать характерными признаками для больных АД детей в условиях инбридинга. Использование этих систем в изучении АД, как малых диагностических критериев, сделает возможным разработку лечебных и профилактических мероприятий

Таким образом, в условиях инбридинга заложенные генетические основы АД проявляются своеобразным клиническим течением, оценка которого, несомненно, является важным при прогнозе и планировании лечебно-профилактических мероприятий болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богород А.Е, Поспелов Л.Е., Малиновская В.В. Иммуногенетические маркеры атопической бронхиальной астмы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1996; 41:2:57-62.

2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, 1997; 288.

3. Гаджиев Р.Г, Даватзарова М.М., Алиева С.А. и др. Изучение некоторых наследственных заболеваний кожи у жителей Азербайджана. Азарбайджан. мед. журнал. 1987; 12:8-12.

4. Гинтер Е.К., Будагова К.А., Ревазова А.А. и др. Медико-генетическое изучение населения Узбекистана. Генетика. 1986; 22:2:312-321.

5. Казанцева Л.З. Влияние разноцветных браков на состояние здоровья детей. В сб.: Теоретическая медицина и педиатрическая практика. Москва. 1975; 3:207-280.

6. Касымова О.А., Мамедов М.М. Поражение нервной системы у детей при родственных браках. В сб.: Вопросы психоневропатологии. Баку; 1982; 9:360-362.

7. Козлова С.И., Прытков А.Н. Роль генетических факторов в возникновении распространенных заболеваний. О-во “Знание”. Москва.1987; 42.

8. Стивенсон А., Девисон Б. Медико-генетические консультирование. И-“Мир”. Москва. 1972; 504.

9. Тошходжаев П.И. Основные задачи по улучшению медико-генетической службы. Мед. журн. Узбекистана. 1989; 7:3-5.

10. Фогель Ф., Мотульски А., Генетика человека. В 3-томах. И-во “Мир”. Москва. 1990; 312.

11. Ruzicka T. Atopic Eczema Between Rationality and irrationality. Arch.Dermatol.1998; 134:1462-1469.

12. Vabres P.de Post. Genetic aspects o atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1997; 9: Suppl 1: 15-16.

13. Williams H.S. Atopic Dermatitis: The burden on patients and society. J.Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1999; 12: Suppl 2:138.