

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОДОСЛОВНЫХ БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ ТЕТРАДОЙ

М.А. Никонова, Т.П. Сизых.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра госпитальной терапии, зав. – проф. Т.П. Сизых)

Резюме. В настоящей работе представлены результаты клинико-генеалогического исследования, включая данные, аспиринового и антипиринового тестов проведенных среди 34 пробандов – больных аспириновой тетрадой и 85 их родственников.

Бронхиальная астма (БА), как считают большинство исследователей, заболевание с полигенной формой наследования. Иначе говоря, в ее развитии принимают участие как генетические, так и средовые факторы. Следовательно, при благоприятных условиях среды фенотипическое проявление заболевания может отсутствовать. Формирование нормального фенотипа зависит как от количества, так и от дозы положительных и отрицательных средовых и генетических факторов [1].

Наследственная предрасположенность к БА установлена довольно давно, но конкретные механизмы реализации этой предрасположенности изучены недостаточно [1,4,5].

Аспириновая тетрада – отдельный эндогенный клинико-патогенетический вариант БА [5,10]. Проявлениями аспириновой тетрады являются: приступы удушья, круглогодичный, часто полипозный, риносинусит, непереносимость НПВС и гепатобилиарный синдром, в основе которого вероятно, лежит наследственно-детерминированный дефект монооксигеназной системы печени [5]. Гепатобилиарный синдром, по данным Т.П. Сизых и Н.Ю. Ефимовой проявляется гепатодепрессивным, холестатическим синдромами, а так же нарушением биотрансформационной, поглотительной и выделительной функций печени [5].

При анализе доступной нам литературы, мы не нашли работ, посвященных особенностям наследования аспириновой тетрады. Имеются лишь одно исследование Luytjens et al. [9] о наличии генетической предрасположенности к непереносимости НПВС, основанной на наследственных “ошибках” метаболизма.

Материалы и методы

В 1988-1998 годах нами изучалась распространенность аспириновой тетрады в структуре аллергических заболеваний и псевдоаллергических состояний среди населения в двух микрорайонах г.Иркутска, в п.Мегет и г.Ангарске, имеющих различную экологическую обстановку. Всего было обследовано 7589 человек. Исследование проводилось в три этапа [3,6].

На первом этапе анкетно-опросным методом, разработанным НИАЛ АМН СССР и дополненным нами, проведено несплошное репрезентативное серийное выборочное обследование населения (зона обслуживания одного терапевтического участка) в гг.Иркутске, Ангарске и п.Мегет.

На втором этапе проводилось комплексное клинико-аллергологическое обследование выявленных при анкетировании лиц с подозрением на наличие аллергического заболевания.

На третьем этапе все выявленные больные аспириновой тетрадой госпитализировались и подвергались углубленному стационарному клинико-лабораторному обследованию, включая аллергологическое, проведение оральное аспиринового и антипиринового тестов. При проведении аспиринового теста оценивались два показателя: исходный уровень ПОС выд. и изменения ПОС выд. после приема аспирина. У всех исследуемых высчитывался процент изменения ПОС выд.

На каждого пробанда была составлена родословная, с последующим ее клинико-генеалогическим анализом.

При проведении эпидемиологического исследования получены данные о 34 пробандах больных аспириновой тетрадой, жителях п.Мегет и м-ра Солнечный г.Иркутска.

Критериями отбора служили присутствие признаков полной аспириновой тетрады у пробандов, наличие аспириновой тетрады хотя бы у одного родственника I степени родства (родители-дети, братья-сестры), достоверные сведения о перенесенных кем-либо из них аллергических, псевдоаллергических и гепатобилиарных заболеваний на протяжении всей жизни, при обязательном наличии у них положительного аспиринового и антипиринового тестов.

Для оценки соответствия ожидаемых при определенном типе наследования и наблюдаемых сегрегационных частот был проведен сегрегационный анализ с использованием метода Вайнберга для единичной регистрации случаев [8]. При вычислении сегрегационных частот информативны-

Таблица 1

Распределение пробандов с аспириновой тетрадой и их родственников по полу, возрасту и поколениям

Обследованные	Пробанды (48,4±1,6 л.)		Родственники пробандов						Всего	
			I поколение (59±0,9 л.)		II поколение (43±2,5 л.)		III поколение (19±1,0)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	4	11,8	1	2,9	4	14,3	11	22,4	20	13,8
Женщины	22	64,7	30	88,2	16	57,1	35	71,4	103	71,0
Мальчики до 15 лет	7	20,6	3	8,8	7	25,0	2	4,1	19	13,1
Девочки до 15 лет	1	2,9	–	–	1	3,6	1	2,1	3	2,1
Итого:	34	100	34	100	28	100	49	100	145	100

ми являлись семьи с числом sibсов не менее двух. В расчетах использована формула Вайнберга:

$$SF = R - N/T - N,$$

$$Q = SF(1 - SF/T - N),$$

$$t = SF - sf/Q,$$

где SF – наблюдаемая сегрегационная частота; sf – теоретически ожидаемая сегрегационная частота; Q – стандартное отклонение; R – общее число пораженных в выборке; T – общее число sibсов в выборке; N – число семей в выборке (соответствует числу пробандов).

Для аутосомно-доминантного типа наследования теоретически ожидаемая сегрегационная частота (sf) равна 0,5, для аутосомно-рецессивного – 0,25. Гипотеза аутосомно-моногоенного диаллельного рецессивного или доминантного типа наследования согласно законам экспериментальной генетики отвергается, если $t = SF - sf/Q$ более 2,58.

Результаты и обсуждение

Всего было выявлено 145 человек больных аспириновой тетрадой и их родственников. Из них больных аспириновой астмой (пробанды) было 34 человека, родственников – 111.

Из таблицы 1 видно, что из 145 выявленных человек женщины составили 71%, мужчины – 13,8%, девочки в возрасте до 15 лет – 2,1%, мальчики до 15 лет – 13,1%. Среди 34 пробандов по полу так же преобладали женщины – 64,7%, мужчины – 11,8%. В группе детей наоборот преобладали мальчики – 20,6%, девочки составили лишь 2,9%. Средний возраст пробандов был 48,4±1,6 лет.

Родственники пробандов были разделены на 3 группы в зависимости от поколения, к которому принадлежали. Самих пробандов, их сестер и братьев мы отнесли ко II поколению (средний возраст 43±2,5 лет), их родителей и sibсов отца или матери – к I поколению (средний возраст 59±0,9 года), детей и племянников пробандов – к III поколению (средний возраст 19±1,0 лет).

Клинико-генеалогический анализ, аспириновый и антипириновый тесты проведены были только у 85 (76,6%) из 111 родственников пробандов, так как, не все из них дали согласие на обследование. Данный анализ показал наличие аспириновой тетрады у 42 человек и отсутствие у 43 человек.

Пробандов и их родственников мы разделили на шесть групп (табл.2). В I группу вошли 34 пробанда, во II – 22 женщины-родственницы с клиническими проявлениями аспириновой тетрады (АТ), в III – 9 мужчин-родственников с клиникой аспириновой тетрады, в IV – 7 мальчиков в возрасте до 15 лет с аспириновой тетрадой, в V – 36 здоровых мужчин и женщин, в VI – 7 здоровых мальчиков и девочек в возрасте до 15 лет. Группы V и VI представлены здоровыми родственниками.

Средний возраст детей в IV группе (12,0±0,8 лет) не имел существенных различий с VI группой (10,0±1,0 лет).

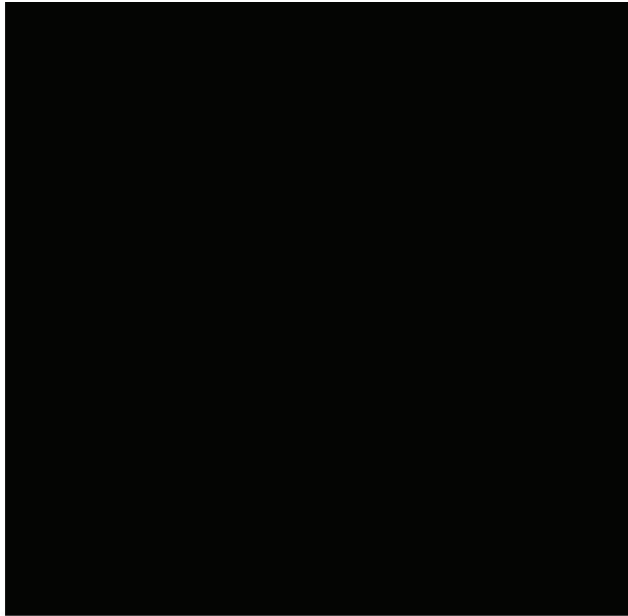
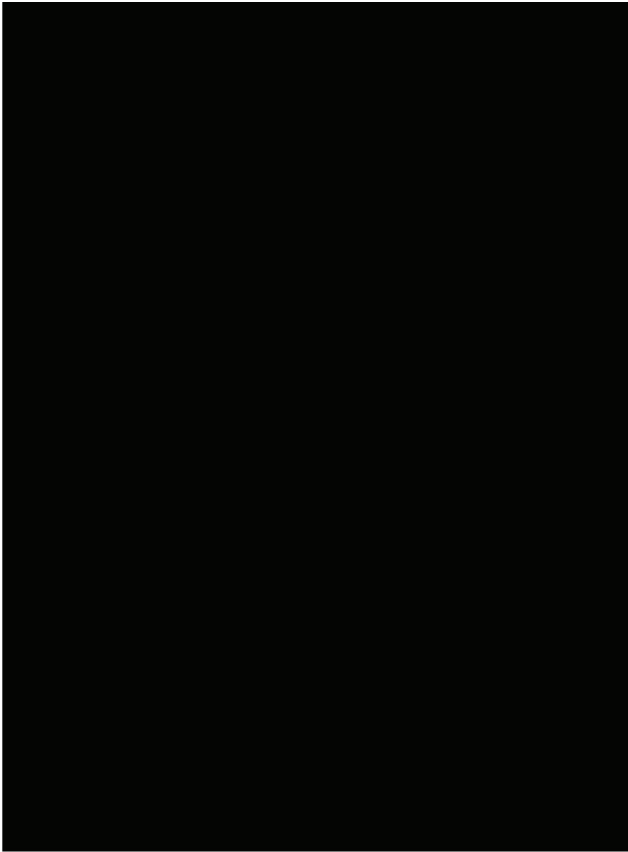
Данные пикфлоуметрии при проведении аспиринового теста у пробандов (I группа), их родственников с клиникой аспириновой тетрады (II, III, IV группы) и здоровых родственников (V и VI группы) представлен в таблице 2.

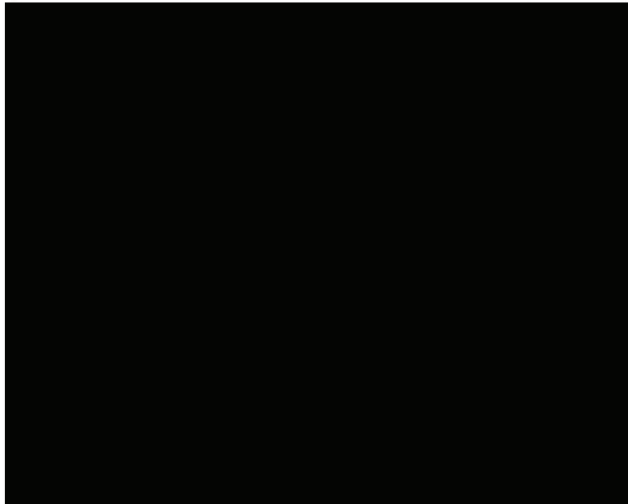
Таблица 2

Данные пикфлоуметрии при проведении аспиринового теста у пробандов и их родственников

Группы	ПОС выд.			р
	исходное, до приема аспирина, л/мин	после приема аспирина, л/мин	% снижения ПОС выд.	
I – пробанды, n=34	351,25±8,3	287,35±6,8	18,2±0,9	–
II – женщины с АТ, n=22	384,2±6,6	319,3±5,5	16,9±1,04	>0,1
III – мужчины с АТ, n=9	459,0±12,5	372,2±10,1	18,9±2,5	>0,05
IV – мальчики с АТ, n=7	442,9±9,7	350,42±7,7	20,7±3,5	>0,05
V – здоровые мужчины и женщины, n=36	490,8±9,4	451,5±8,7	8,0±0,43	<0,001
VI – здоровые дети, n=7	407,1±13,8	368,8±12,8	9,4±0,9	<0,05

Примечание: р – достоверность различия между процентом снижения ПОС выд. при проведении аспиринового теста в группах пробандов (I) и их родственников (II, III, IV, V, VI) по данным пикфлоуметрии.





Используя формулу Вайнберга для единичной регистрации получаем ожидаемую сегрегационную частоту, где $t50$ – доминантный тип передачи признака с вероятностью рождения больного ребенка 50%; $t25$ – рецессивный тип передачи признака с вероятностью заболевания 25%:

$$SF = 49 - 24/73 - 24 = 0,51;$$

$$Q = 0,51 \times (1 - 0,51) / 73 - 49 = 0,1;$$

$$t50 = 0,51 - 0,50/0,1 = 0,1;$$

где sf – для аутосомно-доминантного типа наследования равен 0,50;

$$t25 = 0,51 - 0,25/0,1 = 2,6.$$

где sf – для аутосомно-рецессивного типа наследования 0,25.

Гипотеза аутосомно-моногоенного диаллельного рецессивного или доминантного типа наследования согласно законам экспериментальной генетики отвергается, если тип передачи признака ($t = SF - sf/Q$) более 2,58.

Аспириновая тетрада – отдельный, неиммунный клиничко-патогенетический вариант бронхиальной астмы. Ее тип наследования неизвестен до настоящего времени. Мы, основываясь на сегрегационном анализе по методу Вайнберга для еди-

ничной регистрации случаев, можем предположить, что тип наследования аспириновой тетрады аутосомно-доминантный, поскольку в нашем исследовании менее 2,58 является $t50$.

Таким образом, анализ клиничко-генеалогического обследования, включая проведение аспиринового и антипиринового тестов у 85 близких родственников 34 пробандов с аспириновой тетрадой, выявил наличие аспириновой тетрады у 42 родственников и отсутствие у 43, что говорит о 50% вероятности наследования данного заболевания. Частота наследования аспириновой тетрады по линии мать-дети значительно выше, чем отец-дети (91,3% против 8,7%). Чаше наблюдается переход данного заболевания от матери к дочери, чем от матери к сыну и это статистически достоверно. Кроме того, согласно полученным нами данным, тип наследования аспириновой тетрады по методу Вайнберга для единичной регистрации – аутосомно-доминантный.

Полученные нами результаты не решают, конечно, проблемы наследуемости аспириновой тетрады. Работа требует проведения дальнейших исследований.

GENEALOGICAL AND CLINICAL ANALYSIS OF PATIENTS-RELATIVES WITH ASPIRIN TETRADE

M.A. Nikonova, T.P. Sizikh

(Irkutsk State Medical University)

Current work shows the results of genealogical and clinical analysis of patients-relatives, including results of aspirin and antipirin tests in 34 probands with aspirin tetrad and in their 85 relatives.

Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология. // М.: Медицина. – 1978. – С.232-239.
2. Ефимова Н.Ю. Функциональное состояние печени у больных аспириновой бронхиальной астмой // Дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул. – 1994. – С.56-105.
3. Никонова М.А., Сизых Т.П. Распространенность эндогенной астмы в зависимости от характера и уровня антропогенного загрязнения окружающей среды // Материалы международной конференции “Экология. Образование. Здоровье.” – Иркутск. – 2000. – С.164-168.
4. Петрова М.А. Возможности диагностики признаков угрозы возникновения бронхиальной астмы и характера ее течения. // Механизмы обструкции бронхов // Под редакцией Федосеева Г.Б. Санкт-Петербург. Медицинское информационное агентство. – 1995. – С.268-272.
5. Сизых Т.П., Ефимова Н.Ю. Аспириновая бронхиальная астма – новый вид гепатоза // Материалы Межреспубликанского симпозиума “Печень, стресс, экология”. – Иркутск, 1994. – С.92-99.
6. Сизых Т.П., Никонова М.А. Частота встречаемости аспириновой астмы у населения Иркутской области // International Journal on Immunorehabilitation. – 1997. – №7. – С.160.
7. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Аспириновая астма (клиника, патогенез, лечение) // Тер. архив. – 1997. – №3. – С.64-68.
8. Проблемы медицинской генетики / Под редакцией В.П. Эфроимсон. – М. – 1970. – С.130-154.
9. Lympay P.A., Welsh K., Christie P.E., Schmitz-Schumann M., Lee T.N. et al. An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of the HLA system // J. Allergy Clin. Immunol. – 1993. – Jul. – Vol.92, №1. – Pt.1. – P.114-123.
10. Sturtevant J. NSAID-induced bronchospasm – a common and serious problem. A report from MEDSAFE, the New Zealand medicines and medical devices safety authority // N. Z. J. – 1999. – Sep. – Vol.95, №421. – P.84.