

АНТРОПОЛОГИЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

© ЧЕРКАШИНА И.И., НИКУЛИНА С.Ю., ЛИБЕРДОВСКАЯ Е.Д.,
ЧУПАХИНА В.А., ШАРАЙКИНА Е.П., ШЕСТОВИЦКИЙ В.А.,
КОМАРОВА М.А.

УДК 616.248-036-056-058.8

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ И АНАЛИЗ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИЙ СЕМЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, Е.Д. Либердовская, В.А. Чупахина, Е.П.

Шарайкина, В.А. Шестовицкий, М.А. Комарова

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав.
кафедрой – д.м.н., проф. С.Ю. Никулина.

Резюме. В работе представлены результаты клинико-генеалогического анализа 72 родословных больных бронхиальной астмой (БА). Определено семейное накопление БА в семьях пробандов с одноимённой патологией, проведён сегрегационный анализ по «сибсовому» методу Вайнберга, изучены конституциональные особенности больных БА и их родственников I, II и III степени родства. Результаты исследования свидетельствуют о наследственной предрасположенности к БА, аутосомно-доминантном типе наследования данной патологии, преобладании среди больных БА грудного соматотипа у мужчин и лептосомной конституции у женщин.

Ключевые слова: молекулярная генетика, антропометрия, бронхиальная астма.

Бронхиальная астма (БА) занимает в структуре патологии человека одно из ведущих мест. Согласно данным отдельных эпидемиологических исследований распространённость БА составляет в Москве – 6,3%, Санкт-

Петербурге – 7,3%, Екатеринбурге – 6,2%, Иркутске – 5,6%, Томске – 9,8% [1,9]. Количество больных БА в РФ достигло около 7 миллионов человек [9].

Значительный рост заболеваемости БА в городе Красноярске с 1995 по 2005 г.г. отмечает в своём исследовании И.В. Демко (2007). Заболеваемость (определена по обращаемости) возросла среди взрослых с 3,1 до 9,4; среди детей – с 3,8 до 13,3 на 1000 населения [7].

Сложность этиологии и патогенеза БА делает наиболее вероятной гипотезу о мультифакториальности этого заболевания [11]. Согласно исследованию А.Г. Чучалина (2007), популяционная частота БА составляет 4 – 10%, семейное накопление заболевания достигает 20 - 25% [9].

Долгое время вопрос о типе наследования БА оставался спорным. Ранние работы в этом направлении предполагали: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью типы наследования [12,15].

В процессе генеалогического исследования заболеваний с наследственной предрасположенностью очень важно определение фенотипических предикторов болезни. В качестве таких фенотипических предикторов могут быть использованы конституциональные особенности человека. В литературе имеются немногочисленные данные об особенностях конституции при различных заболеваниях бронхолёгочной системы [4,10,14]. Однако среди семей больных БА такие исследования в настоящее время отсутствуют. В этой связи с общебиологических позиций представляет несомненный интерес рассмотрение вопросов этиопатогенеза и клинического полиморфизма БА в рамках проблемы «конституция и болезни человека», так как, по мнению Ю.И. Бубнова (1990), «конституция отражает, прежде всего, адаптивные возможности организма к условиям внешней среды. Как результат нарушения адаптации, генетическая конституция может быть рассмотрена в виде предпосылки при формировании любой патологии человека» [2].

Цель настоящего исследования состояла в определении типа наследования БА в семьях и выявлении конституциональных особенностей этих больных для осуществления генетического прогноза возникновения БА у лиц с наследственной предрасположенностью к данному заболеванию.

Материалы и методы

Из совокупности больных БА (457 человек), прошедших стационарное лечение в пульмонологическом отделении МУЗ ГKB № 20 г. Красноярска за период с 2003-2008 г.г., нами выделены пробанды основной группы (72 больных БА). Проведено семейное обследование 72 пробандов и 185 их родственников I, II, III степени родства. Эти семьи составили основную группу нашего исследования. Родственники этих больных выявлялись путем активного посещения на дому с последующим комплексным обследованием в пульмонологическом отделении МУЗ ГKB № 20.

В основной группе из 72 пробандов было 23 мужчины и 49 женщин (от 16 до 72 лет), средний возраст – $46,93 \pm 1,74$ лет. Среди 185 их родственников было 64 мужчины и 121 женщина (от 7 до 77 лет), их средний возраст составил $30,81 \pm 1,13$ лет.

Родственники пробандов были разделены нами на 3 подгруппы: родственники, страдающие БА (средний возраст – $37,33 \pm 2,9$ лет); здоровые родственники (средний возраст – $29,60 \pm 1,67$ лет); родственники с другими аллергическими заболеваниями: аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АтД) и др. (средний возраст – $29,34 \pm 1,66$ лет). Среди родственников пробандов отмечено преобладание женщин – 67,6%.

Наиболее поражаемый возраст пробандов составил 40-49 лет (34,7%), родственников с БА – 20-29 лет (24,3%), родственников с аллергическими заболеваниями – 20-39 лет (по 27,7% соответственно). Среди родственников 3 подгруппы высок процент заболевших аллергическими заболеваниями и более молодого возраста, до 19 лет было – 23,1%. Среди здоровых родственников преобладали также лица молодого возраста: лица до 19 лет составили 31,0%, 20 - 29 лет – 28,7%, 30 - 39 лет – 18,4%.

Антропометрическое исследование проведено 51 пробанду (15 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 16 до 72 лет (средний возраст – $48,33 \pm 1,95$ лет). Среди их родственников было 49 мужчин и 104 женщины в возрасте от 16 до 62 лет (средний возраст - $31,3 \pm 1,3$ лет). Все родственники также разделены на 3 подгруппы: больные БА (средний возраст $34,61 \pm 3,15$ лет), здоровые (средний возраст $29,66 \pm 1,92$ лет), имеющие аллергические заболевания (средний возраст $29,34 \pm 1,79$ лет). При дальнейших подсчётах, родственники с БА отнесены в группу больных БА (пробанды и больные родственники).

Контрольная группа для антропометрического исследования состояла из 89 пробандов (35 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст $49,20 \pm 0,84$ лет), у которых отсутствовали клинические проявления БА и 180 их родственников I и II степени родства (61 мужчина и 119 женщин) в возрасте от 16 до 76 лет (средний возраст $36,07 \pm 1,30$ лет). Возраст больных основной и контрольной группы, которым было проведено антропометрическое исследование, достоверно не отличался.

Диагноз БА, степень тяжести заболевания и обострения у пробандов были установлены согласно существующим стандартам, предусмотренным «Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы», на основании характерного анамнеза, типичных клинических симптомов бронхиальной астмы, атопии, результатов аллергологического тестирования, динамической оценки функции внешнего дыхания [6]. Диагноз атопического дерматита (АтД), АР, поллиноза устанавливали на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [8].

Всем обследуемым, помимо клинического осмотра, проводились: спирография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа (при необходимости), электрокардиография, лабораторные методы исследования, антропометрическое исследование по методу В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова с соавт. (1978) [3,12,13].

Генеалогический анализ проводили, используя простой сегрегационный анализ по «сибсовому» методу Вайнберга.

Наследуемость подверженности (H^2) определялась в рамках модели «Falconer», которая постулирует нормальное распределение подверженности в популяции и среди родственников I степени родства.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Exsel 2002. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применялся критерий хи-квадрат (если ожидаемые частоты были менее 5, применялся точный критерий Фишера). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди наблюдавшихся больных ($n=105$) диагностированы следующие формы БА: аллергическая БА у 53 (73,6%) пробандов, среди больных родственников – у 33 человек (100%), неаллергическая БА встречалась среди пробандов – у 19 (26,4%). По степени тяжести заболевания согласно критериям международных групп экспертов: у 20 (19,1%) больных БА была легкой интермиттирующей, у 24 (22,9%) – легкой персистирующей, у 41 (39,0%) – среднетяжелой и у 20 пациентов (19,0%) – тяжелой. Среди обследованных с легким обострением БА было 19 (18,1%) человек, со среднетяжелым – 55 (52,4%) и тяжелым – 9 (8,6%), вне обострения – 22 (20,9%) человека. Средний стаж болезни составил $12,3 \pm 6,1$ лет.

По результатам обследования у 4 из 72 (5,6%) пробандов диагностирован АтД, в 75% случаев АтД предшествовал развитию БА, а у 1 больного дебютировал вместе с БА. У 12 (6,5%) родственников был диагностирован АтД. Всем больным этот диагноз установлен ранее. Аллергологический ринит встречался у 3 (4,2%) пробандов и у 20 (10,8%) родственников. Диагноз аллергологического ринита также установлен ранее. Среди пробандов в 100% случаев аллергического ринита предшествовал развитию БА. Полипозный гайморозтмоидит диагностирован у 2 (2,8%) пробандов и у 2 (1,1%) родственников. У родственников были ранее диагностированы: крапивница у 24 (13,0%), отёк Квинке у 2 (1,1%).

В данном исследовании нами был установлен факт семейного накопления заболевания в семьях пробандов с БА. По нашим данным, накопление БА в семьях достигло 17,8% (33 больных родственника из 185), что значимо превышало популяционную частоту заболевания [8].

В семьях пробандов с БА наибольший процент больных приходился на родственников I степени родства. Так, БА диагностирована у 24 (18,3%) обследованных I степени родства, у 6 (12,2%) родственников II степени родства, у 3 человек III степени родства. По нашим данным, среди родственников I степени родства наиболее подвержены БА: матери (26,7%), отцы (40%), сестры (16%), братья (28,6%), дочери (16%) и сыновья (13,8%).

Высокий уровень семейного накопления БА среди родственников пробандов по сравнению с популяционной частотой заболевания подтверждает гипотезу генетической детерминированности данной патологии.

Наследуемость подверженности (H^2) определялась в рамках модели «Falconer», которая постулирует нормальное распределение подверженности в популяции и среди родственников I степени родства. Согласно данной модели, коэффициент регрессии подверженности БА:

$$b = \frac{Xq - Xr}{a} = \frac{1,506 - 0,915}{1,941} = 0,31$$

где Xq – пороговая точка распределения подверженности в популяции

Xr – пороговая точка распределения подверженности среди родственников;

a – средняя величина подверженности больных в популяционной выборке.

Коэффициент наследуемости:

$$H^2 = \frac{b}{r} = \frac{0,31}{2} = 0,15$$

где r – коэффициент родства, равный 2 для родственников I степени родства.

Таким образом, наследуемость подверженности БА по модели «Falconer» составила 15%, остальное (85%) приходится на средовые факторы в развитии БА.

Для формального генетического анализа типа наследования использован «сибсовый» метод Вайнберга. При выполнении вычислений сегрегационных частот, информативными являются семьи с числом сибсов не менее двух. В табл. 1 представлены сибства для анализа сегрегационной частоты БА, в которых один из родителей болен, а другой нет.

Таблица 1

Сегрегационный анализ в семьях пробандов с бронхиальной астмой

Размер сибства	Число сибств (N)	Общее число детей в выборке (S)	Число сибств с пораженными детьми			Общее число пораженных детей (R)
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	3 пораженных ребенка	
2 ^x сибсовые	22	44	16	6	-	28
3 ^x сибсовые	5	15	3	-	2	9
Всего:	27	59	19	12	6	37

Все числовые данные в формулу Вайнберга взяты из табл. 1.

«Сибсовый» метод Вайнберга

$$SF = \frac{\sum r_i(r_i - 1)}{\sum r_i(s_i - 1)} = \frac{24}{46} = 0,522$$

SF – оценка сегрегационной частоты;

r_i - количество пораженных сибсов i – ой семьи;

s_i – общее число детей в одной семье.

$$t = \frac{|SF - SF_0|}{\sqrt{\frac{SF(1-SF)}{\sum r_{ii}(S_i - 1)}}$$

$$t_{(аутоc-домин)} = \frac{|0,522 - 0,5|}{\sqrt{\frac{0,522(1-0,522)}{46}}} = \frac{|0,022|}{\sqrt{0,005}} = 0,314 (t < 2,58)$$

$$t_{(аутоc-рец)} = \frac{0,522 - 0,25}{\sqrt{\frac{0,522(1-0,522)}{46}}} = \frac{0,272}{0,07} = 3,886 (t > 2,58)$$

SF_0 – ожидаемое значение сегрегационной частоты:

для аутосомно – рецессивного типа наследования – 0,25;

для аутосомно – доминантного – 0,5;

$\hat{SF}$ – стандартная ошибка сегрегационной частоты

Согласно законам экспериментальной генетики, тип наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$. Учитывая результаты «сибсового» метода сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают БА, принимаем гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования данной патологии.

Учитывая, что конституционально-клинические связи наиболее ярко прослеживаются между крайними формами телосложения, мы использовали классификацию В.В. Бунака, выделив 4 группы у мужчин [3]. Статистически достоверным является преобладание грудного соматотипа среди больных БА мужчин ($60,9\% \pm 10,2$) по сравнению с лицами контрольной группы ($29,2\% \pm 4,6$) – $p < 0,01$, грудной соматотип статистически значимо больше определён среди здоровых родственников ($56,5\% \pm 10,3$) по сравнению с лицами контрольной группы ($29,2\% \pm 4,6$) – $p < 0,05$ (рис.1).

Конституции у женщин распределены по классификации И.Б. Галанта [5]. Среди больных БА ($28,6\% \pm 6,1$) статистически значимо больше были представлены лица лептосомной конституции по сравнению с контрольной группой ($10,4\% \pm 2,3$) – $p < 0,01$, среди здоровых родственниц ($34,1\% \pm 7,4$) лиц

лептосомной конституции определено статистически значимо больше по сравнению с представительницами контрольной группы ($10,4\% \pm 2,3$) - $p < 0,001$, среди родственниц с аллергологическими заболеваниями ($25,6\% \pm 6,7$) представительниц лептосомной конституции зарегистрировано статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой ($10,4\% \pm 2,3$) – $p < 0,05$ (рис. 2).

Далее нами изучены конституциональные особенности мужчин и женщин с разной степенью тяжести БА. Выявлено, что лептосомный тип конституции статистически значимо больше встречался среди женщин с лёгким течением БА у 11 ($52,4\% \pm 10,9$) по сравнению с группой женщин с тяжёлым течением БА у 1 ($8,3\% \pm 7,8$) – $p < 0,05$. Мегалосомный тип конституции статистически значимо больше определялся в группах женщин с тяжёлым у 10 ($83,3\% \pm 10,8$) и среднетяжёлым у 17 ($73,9\% \pm 9,1\%$) течением БА по сравнению с группой больных, в которой имеет место лёгкое течение БА у 8 ($38,1\% \pm 10,6$) человек – $p_{1-2} < 0,05$ и $p_{1-3} < 0,05$ (рис. 3).

Грудной соматотип статистически значимо больше встречался в группе больных мужчин с лёгким течением БА у 7 ($87,5\% \pm 11,5$) по сравнению с группой лиц с тяжёлым течением заболевания у 2 ($25,0 \pm 15,3$) человек – $p < 0,05$ (рис. 4).

Таким образом, нами определён тип наследования БА. Показано, что наследование реализуется по аутосомно-доминантному типу. При этом роль наследственных факторов составляет 15%, в то время как роль средовых факторов в возникновении БА достигает 85%. Впервые сделана попытка изучения некоторых фенотипических предикторов возникновения БА и тяжести течения БА. В частности: преобладание среди больных БА женщин лептосомной конституции и грудного соматотипа у мужчин с БА.

CLINICAL-GENEALOGICAL AND SOMATOMETRIC ANALYSIS OF THE BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS' FAMILIES

I.I. Cherkashina, S.Yu. Nicoulina, E.D. Liberдовskaya

V.A. Chupakhina, E.P. Sharaykina, V.A. Shestovitsky,

Abstract. The paper presents the results of clinical and genealogical analysis of 72 genealogies of patients with bronchial asthma (BA). It was defined the family accumulation of asthma in families of probands with the same pathology, it was done segregation analysis on "sibsovom" method by Weinberg, were studied constitutional features of patients with asthma and their relatives of I, II and III relation degree. The results indicate the inherited predisposition to BA, an autosomal-dominant type of inheritance of this disease, the prevalence of asthma among patients with breast somatotype in men and leptosomny constitution in women.

Key words: molecular genetics, anthropometry, asthma.

Литература

1. Балаганская М.А., Волкова Л.И., Польша Н.Г. и др. Распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения г. Томска // Пульмонология. – 2008. – №2. – С. 25-32.
2. Бубнов Ю.И., Кошечкин В.Л. Генетическая конституция как основа предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям // Новости спортивной и медицинской антропологии. – М., 1990. – Вып.2. – С. 63-64.
3. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. – М., Л., 1931. – 168 с.
4. Гавриш Л.Н. Конституциональные особенности бронхиальной астмы у детей приишимья: автореф. ... дис. канд. мед. наук. - Новосибирск, 1999. - 21 с.
5. Галант И.Б. Новая схема конституциональных типов женщин // Казан. мед. журн. – 1927. – №5. – С.547-557.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 70 с.

7. Демко И. В. Бронхиальная астма: вопросы диагностики, лечения, социально-экономические аспекты. – Красноярск: КрасГМА, 2006. – 217 с.
8. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Под ред. Р. М. Хайтова. – М.: Инсофт, 2000. – 119 с.
9. Респираторная медицина: руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 800 с.
10. Рыбас А.В. Гено-фенотипические маркёрные системы у больных ХОБЛ: автореф. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2007. – 24 с.
11. Сеитова Г.Н., Буйкин С.В., Рудко А.А. и др. Наследственность и болезни легких (Наследственность и здоровье): учебное пособие / Под ред. В.П. Пузырева. – Томск, 2007. – 79 с.
12. Хоменко А.Г., Пospelов Л.Е., Мостовой Ю.М. и др. Роль наследственных факторов при обструктивном бронхите и бронхиальной астме. – Проблемы наследственности при болезнях лёгких / Под ред. А.Г. Хоменко. – М., 1990. – С.219-228.
13. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин // Вопр. антропологии. – 1979. – Вып. 60. – С. 3 - 14.
14. Шарайкина Е.Н. Мофофункциональная характеристика физического статуса мужчин с хроническим бронхитом в зависимости от возраста и соматотипа: автореф. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2000. – 23 с.
15. Sibbald B. Familial inheritance of asthma and allergy // Allergy Aller. Dis. – Oxford: Blackwell Science, 1997. – P. 1177-1186.

Сведения об авторах

Черкашина Ирина Ивановна – д.м.н., доц. каф. внутренних болезней
№1 КрасГМУ; e-mail: Cherkashina@list.ru.

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №1; e-mail: Nikulina@mail.ru.

Либердовская Евгения Дмитриевна – к.м.н., врач пульмонологического отделения МБУЗ городской клинической больницы №20; e-mail: Liberdovskaya@inbox.ru.