

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Е. Х. ТОРОСЯН, В. А. АСТВАЦАТРЯН, Т. Ф. САРКИСЯН, Р. М. АРУТЮНЯН

Ереванский медицинский институт,
Ереванский государственный университет

Обсуждается генетическая природа и возможные типы наследования периодической болезни—семейной средиземноморской лихорадки, встречающейся с высокой частотой у евреев, армян, арабов. Примерная частота этого заболевания в Армении—0,57%, чаще встречается у мужчин. Приводятся данные цитогенетического анализа у больных, обсуждаются генетические аспекты заболевания в связи с полом и этнической обусловленностью.

Քննարկվում են արքերիական իրվանդության՝ ընտանեկան միջերիբաձուլյան տևեղի, որը բարձր հաճախականությամբ լանդիպում է հրեաների, հայերի և արաբների մոտ, դեներիկական ընտելը և հատանգման հարազար տիպերը: Հիվանդության գրանորման հաճախականությունը Հայաստանում կազմում է մոտավորապես 0,57%, տղամարդկանց մոտ՝ ավելի հաճախ: Բերվում են բյուպլենտիկական անալիզի տվյալները, բնարկվում են իրվանդության գեներիկական թապկերները, որոնք կախված են սեռից և էթնիկական պայմաններից:

The genetic nature and the possible types of inheritance of periodical disease—familial Mediterranean fever, occurring among Jews, Armenians and Arabs with high frequency are discussed. An approximate frequency of this disease in Armenia is 0,57 per cent, with higher frequency in men. The data of cytogenetic analysis in patients are presented, genetic aspects of disease in connection with the sex and the ethnic dependence are discussed.

Периодическая болезнь—амилоидоз—генетические аспекты.

Периодическая болезнь—наследственное заболевание, характеризующееся приступообразными болями в животе, грудной клетке, а также суставными изменениями на фоне выраженной лихорадки. Наиболее тяжелым осложнением ПБ является развитие амилоидоза. Одной из теорий, объясняющих природу этого малозученого заболевания, является генетическая. Предположения о наследственных аспектах ПБ выдвигались еще первыми исследователями заболевания [10, 13, 14].

Изучению генетического характера патогенеза ПБ способствовали такие факты, как этническая обусловленность, частота семейных случаев, преимущественно раннее, в детском возрасте, проявление болезни.

В период манифестации ПБ наблюдается некоторая зависимость возраста больных от наследственной формы и группы с семейными случаями заболевание обычно проявляется до 35 лет, в спорадических случаях несколько позже—до 40 лет; возможно, это различие связано с пенетрантностью гена [2].

Сокращения: ПБ—периодическая болезнь, СХО—сестринские хроматиды, обмен

Частота семейных случаев ПБ, по данным разных авторов, варьирует от 6,8 до 60,0%. Среди некоторых групп евреев она составляет 1 на 2720, что дает минимальную генную частоту 1 на 52 и частоту гетерозигот 1 на 26 [6].

Частота патологического гена среди евреев-сефардов с наиболее частым проявлением заболевания составила 1/15, или 0,22%. Генетологический анализ еврейского населения позволил выявить браки между родственниками первой степени родства в 16% семей с ПБ [18, 20].

В Армении частота ПБ составляет 0,57%, а доля лиц, несущих патологический ген в гетерозиготном состоянии без клинических проявлений, составляет 14/100 [2]. Причем заболеваемость среди коренных жителей Армянской ССР ниже, чем среди репатриантов из стран Средиземноморья (Ливан, Сирия и др.).

Какая из групп еврейского происхождения может быть ближе к армянам по риску развития ПБ? Согласно имеющимся данным [7, 15, 16], частота генов, отвечающих за группы крови АВО, в Ереване равна: А—35, В—11, О—54%. У армян-католиков, живущих в Ливане, частота гена А ниже, до 29%.

Изучение распределения генов группы крови АВО у евреев-сефардов, живущих в Югославии, выявило следующее соотношение: А—21, В—15, О—64%. У евреев-сефардов, проживающих в Израиле, оно равно: А—23, В—15, О—62%. Считается, что повышенная частота встречаемости гена В у евреев-сефардов по сравнению с армянами связана с их восточно-средиземноморским происхождением.

Для евреев-ашкенази, проживающих как в Европе, так и в Израиле, эти показатели примерно равны: А—28,5, В—12,5, О—59% [9, 16], т. е. они по соотношению этих антигенов ближе к армянам.

Интересно отметить, что у армян очень низка частота встречаемости гена М группы крови MN, она составляет 56%. Такой же низкой частотой этого гена характеризуются только лица еврейского происхождения, живущие в Иране или Ираке, — 52–60% (у местного населения примерно 63%).

В то же время практически у всех народов Ближнего Востока и Передней Азии наблюдается повышенный уровень гемоглобинопатий, снижающих риск и тяжесть заболевания малярией в некоторых группах. Высока частота этих генов и у евреев. В Армении частота этих генов крайне низка, несмотря на наличие районов с ранее распространенной малярией.

Вероятно, ПБ в средиземноморском регионе распространялась в течение веков. Об этом свидетельствует описание заболевания со сходной клиникой в древней медицинской литературе, и частности, в «Утешении при лихорадке» Мухтара Гераци (XII век).

Другие особенности наследования ПБ выражаются в высокой частоте заболеваемости среди родных сибсов, родителей пробандов и двоюродных сибсов. По нашим данным, из всех родственников больных ПБ представители первого поколения составили 39,5% (сестры—23,7% и двоюродные сибсы—15,8%), второго поколения (матери, отцы, тети, зети)—44,7%; третьего поколения (дети, бабушки)—15,0%. При ана-

лизе родословных выявлено абсолютное превалирование родственников с ПБ по отцовской линии, а также преобладание пробандов мужского пола. Имеются данные о преимущественной передаче ПБ по мужской линии. Эти данные в совокупности с отмечаемым большинством авторов превалированием в 1,5 раза лиц мужского пола среди больных с ПБ убедительно демонстрируют определенную зависимость заболевания от пола. Однако высокая частота ПБ также и среди женщин не позволяет считать это заболевание сцепленным с полом.

В основном данные о характере наследования ПБ свидетельствуют о его аутосомно-рецессивном типе. Однако на протяжении всего периода изучения ПБ выявлялись семейные формы заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Показана возможность также и квазидоминантного наследования этого заболевания [5]. Возможно, что квазидоминантный характер родословных (с пропусками поколений) обусловлен частыми браками между гетерозиготами и больными гомозиготами [6]. Имеется предположение о гетерогенном характере наследования ПБ [18, 20].

Роль конституционально-генетических факторов в проявлении ПБ доказывается также общностью биохимических сдвигов (гипергистаминемией, диспротеинемией) у пробандов и их родственников первой степени родства. По мнению некоторых авторов, среди родственников больных ПБ чаще наблюдаются заболевания, связанные с нарушением обмена веществ: подагра, сахарный диабет, литиазы и др. Особо выражена патогенетическая связь ПБ с аллергическими заболеваниями. Однако акцентуация аллергических аспектов ПБ поддерживается не всеми авторами [3]. По нашим данным, удельный вес аллергических заболеваний в общей структуре заболеваемости родственников больных ПБ составляет 4,0%. Этот показатель у пробандов со сходной с ПБ патологией равен 2,7%, т. е. достоверных различий между ними нет.

Единственным заболеванием, патогенетическая связь которого с ПБ не вызывает сомнений, является амилоидоз. Макьюсик считает, что редкость амилоидоза у армян свидетельствует о том, что лихорадка у них отличается от лихорадки, распространенной среди евреев-сефардов [6]. Ввиду частого сочетания ПБ с амилоидозом в еврейской популяции предполагается существование двух отдельных фенотипических проявлений единого врожденного нарушения обменного характера: при фенотипе I вначале возникают типичные для ПБ пароксизмы с присоединением амилоидоза; при фенотипе II амилоидоз считается первичным проявлением, а приступы ПБ присоединяются позднее. По некоторым данным, системный амилоидоз чаще встречается у евреев-сефардов с ПБ на фоне его относительной редкости у других этнических групп. Маловероятно, что амилоидоз и полисерозит (ПБ) у североафриканских евреев—эффект действия двух генов— скорее всего они являются результатом плейотропного действия одного гена. Возможно также, что проявление ПБ и амилоидоза в различных этнических группах—следствие рецессивных мутаций разных генных локусов, выражающихся, однако, одним и тем же метаболическим эффектом. В та-

ким случае пораженные этим недугом потомки практически здоровых лиц могут быть гетерозиготными по каждому из этих генов. Однако не отрицая возможности существования определенных этнически обусловленных особенностей как в исследовании, так и в клинике ПБ, мы не можем подтвердить наличие фенотипа ПБ среди больных армян. Об отсутствии предварительного развития амилоидоза при ПБ свидетельствуют и другие исследования [1]. Кроме того, сравнение в родословных пробандах с ПБ и лиц с клинически сходной патологией свидетельствует о почти равном удельном весе амилоидоза среди других заболеваний в обеих группах (соответственно 0,6 и 0,9%).

В связи с этим интересно сравнить возможную этническую близость армян с евреями-ашкенази и евреями-сефардами.

В последние годы не раз предпринимались попытки выявления связи ПБ с системой HLA. Не установлено достоверной взаимосвязи ПБ с локусами A и B; лишь в некоторых случаях с амилоидозом обнаружен антиген A-28 [4, 9, 11, 19].

Актуальность изучения генетических особенностей заболевания являла необходимость детального хромосомного анализа в клеточных культурах больных. Проведенные единичные цитогенетические исследования выявили лишь редкие структурные изменения хромосом [3, 14].

На фоне преобладания медленного фенотипа инактивации (67%) в армянской популяции в целом среди больных ПБ число медленных ацетиляторов составляет 96,6%, а средняя активность ацетилирования — $38,7 \pm 8,77\%$ [8]. Возможно, среди других генетических факторов медленный тип ацетилирования в какой-то мере определяет развитие ПБ. Причем его уровень не зависит от наличия амилоидоза, пола и возраста больных, клинических проявлений заболевания.

Нами проведен также и цитогенетический анализ у больных ПБ. У 10 больных ПБ детского возраста (до 16 лет) учитывалось количество хромосомных aberrаций и СХО. Лимфоциты периферической крови культивировали в течение 76 ч, для подсчета числа СХО на одну клетку в культуры добавляли 5-бромдезоксинуридин; клетки фиксировали смесью метанола с уксусной кислотой. У больных выявлено повышение количества хромосомных aberrаций в среднем до $5,84 \pm 0,20\%$, тогда как в контроле у здоровых доноров оно составляло $1,70 \pm 0,28\%$. Число СХО у больных на одну клетку составило в среднем $6,79 \pm 0,31$, что достоверно не превышает контрольный уровень, равный $7,71 \pm 0,60$ СХО на одну клетку.

Совместно с А. А. Казаряном впервые показано, что введение мочи больных ПБ в культуры клеток здоровых доноров за 24 ч до фиксации способствует повышению уровня aberrантных клеток, доля которых в некоторых случаях достигала 20%.

Повышение клеточной чувствительности больных ПБ к измененным условиям культивирования отмечено нами и при росте клеток в условиях с низким содержанием фолевой кислоты на среде 199 с добавлением 5% сыворотки, что привело к снижению доли парных фрагментов хромосом.

Таким образом, из результатов хромосомного анализа следует, что у больных ПБ уровень цитогенетических показателей несомненно отличается от аналогичных показателей здоровых доноров. В связи с этим нами проводится детальный анализ кариотипа больных с применением современных методов дифференциального окрашивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А. А. Периодическая болезнь. 215, Ереван, 1982.
2. Арсенов Г. М. Автореф. канд. дисс., 30, Ереван, 1975.
3. Виноградова О. М. Периодическая болезнь. 200, М., 1973.
4. Виноградова О. М., Зотиков Е. А., Куткина Р. М., Кочубей Л. Н., Коваленко Л. В. Клин. мед., 65, 7, 118—122, 1987.
5. Ленц В. Медицинская генетика. 390, М., 1980.
6. Маклюск. Наследственные признаки человека. 684, М., 1976.
7. Нерсисян В. Н. Автореф. докт. дисс., М., 1985.
8. Подымов В. К., Виноградова О. М., Ковалева В. Л., Кочубей Л. Н., Галстян С. М. Терапевтический архив, 60, 6, 95—98, 1988.
9. Benoist J., Journal of Human Evolution, 10, 599—603, 1981.
10. Cattani R., Khayati G., Hirsch-Marie H., Bull. soc. med. Hop. Paris, 113, 14, 1137, 1962.
11. Chacuat Y., Forman J.P., Gidtau P. et al. Nouv. Presse med., 6, 2949—2953 1577.
12. Elshik M., Levy M., Ehrenfeld M. Recurrent polyserositis (FMF, periodic disease), New York, Elsevier North-Holland Inc., 227, 1981.
13. Gastil B., Orgad S., Pras M. Tissue Antigens, 9, 273—276, 1977.
14. Krey P. K., Cohen A. S. Am. J. Med. Sci., 249, 295, 1965.
15. Meyerhoff J., Medicine, 59, 66—77, 1980.
16. Mourant A. E., Kope A., C. Domanevska-Sobczak. The distribution of the human blood groups and other polymorphisms, London, Oxford Univ. Press, 1976.
17. Reitman H. A., Moudie J., Semerdjian S., Sabouni P. J., 154, 1254, 1954.
18. Siegal S. Gastroenterol., 12, 231—247, 1949.
19. Schlesinger M., Lifeld D. N., Zamat R., Brautbar C. Tissue Antigens, 24, 1, 55—66, 1984.
20. Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H. Am. J. Med., 43, 227—253, 1967.

Поступило 19.X 1988 г.

Вопросы ж. Армения, № 2, (42), 1989

УДК 616.007.612.017—1.112

МАКРОФАГИ ДЕРМЫ

М. З. БАХШИНЯН, А. В. АЗНАУРЯН, Э. С. АКОПДЖАНИЯ,

Т. А. БЕЛОУСОВА, И. А. АРТЕМЯН

Ереванский госуниверситетский медицинский институт, кафедра гистологии

Исследование макрофагов дермы в норме обнаружило их участие в поддержании тканевого гомеостаза кожи: при активации организма тканевым антигеном и ретиноидами наблюдается усиление слабо выраженной в норме фагоцитарной функции.

Сокращения. МЭРК—полностью трансметилловый эфир ретиноевой кислоты, ДГМЭРК—метилловый эфир 7,8 дегидро ретиноевой кислоты, ГЭР—гранулярный эндоплазматический ретикулум, СФМ—система мононуклеарных фагоцитов.