

УДК 616-009.7-039.13-053.2(479.25)

## **Влияние некоторых социально-биологических факторов на раннюю манифестацию периодической болезни у детей в Армении**

**Г.Г. Амарян**

*Медицинский комплекс "Арабкир" – Институт здоровья детей и подростков, Республиканский детский центр периодической болезни,  
Ереванский государственный медицинский университет  
0014, Ереван, ул.Мамиконяц, 30*

*Ключевые слова:* периодическая болезнь, дети, факторы риска ранней манифестации, пол, масса тела при рождении, возраст родителей, длительность грудного вскармливания, генетические и внешнесредовые модифицирующие факторы

Аутосомно-рецессивно наследуемая периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF; OMIM 249100), будучи исторически эндемичным для армянской популяции заболеванием, продолжает оставаться в центре внимания здравоохранения Армении, в первую очередь, в связи с резким ростом заболеваемости ПБ среди взрослых (после 18 лет) и, особенно, детей (в 3.5 раза). По данным Республиканского детского центра ПБ (РДЦПБ), за последние 5 лет отмечается настораживающий факт "омоложения" ПБ у детей со значительным увеличением числа больных с ранней манифестацией заболевания с 1.5 до 8.5%, начиная с первых месяцев жизни до 3 лет. Исследованиями, проведенными с 1997г. в Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья Армении (ЦМГи ПОЗ РА) на более чем 10 000 больных, подтверждено наличие достоверной корреляции между клиническими симптомами и сайтами мутаций, определяющими степень тяжести мутантного генотипа и разную частоту манифестации ПБ [10, 11, 13].

Как показано в многочисленных исследованиях, генетические факторы, определенным образом взаимодействуя с некоторыми внешнесредовыми модифицирующими факторами, могут изменять характер и частоту клинических проявлений болезни [6, 8, 9, 12, 14-16]. Именно с этих позиций в настоящее время изучается влияние на патогенез ПБ модифицирующих генов и внешнесредовых и популяционных факторов

(генетическая и демографическая структура популяций, климато-географические признаки и другие), специфичных для данной этнической группы [6, 9, 13-15].

С учетом вышеизложенного, целью данного клинического исследования явилось изучение влияния некоторых социально-биологических факторов, а именно пола, массы тела больных при рождении, возраста родителей к моменту рождения пробанда, а также длительности грудного вскармливания на раннюю манифестацию ПБ.

## Материал и методы

Исследовано 715 больных ПБ (438 мальчиков и 277 девочек) в возрасте от 1 месяца до 17 лет (средний возраст  $8.64 \pm 0.17$ ), наблюдавшихся в Республиканском детском центре периодической болезни (РДЦПБ) МК "Арабкир" с 1997 по 2007 гг.

Диагноз ПБ устанавливался на основании общепринятых критериев диагностики, а также генетического исследования мутаций гена MEJV (ЦМГи ПОЗ РА). Степень тяжести ПБ оценивалась в баллах (по Tel-Hashomer) [7]. В целом у 91.1% больных ПБ (652) наблюдалось среднетяжелое и тяжелое течение ПБ. В большинстве случаев – 82.6% (591 больной) отмечалась средняя степень тяжести болезни (по шкале Tel-Hashomer), причем у 25% из них (145 детей) имелось пограничное с тяжелым течением (9-10 баллов). Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере Pentium-4 при помощи стандартного пакета программы Epi-Info 2000.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст манифестации больных ПБ составил  $3.5 \pm 0.1$  года (от 1 месяца до 16 лет), с достоверно ранним началом болезни у мальчиков ( $3.3 \pm 0.15$ ), по сравнению с девочками ( $3.8 \pm 0.2$ ), ( $t=2.11; p<0.05$ ), с пиком манифестации (мода) в 2-3 года (рис.1). Во всех возрастных группах закономерно преобладали мальчики, а соотношение полов М/Ж составило в среднем 1.5:1, причем среди больных с наиболее ранним началом болезни (в течение первого года жизни) оно было несколько выше – 2:1.

Эти данные совпадают с известным фактом полового диморфизма при ПБ (М/Ж=1.5/1), возможно, в связи с неполной пенетрантностью у лиц женского пола [6,14].

У подавляющего большинства больных ПБ в 78.7% случаев (562 ребенка) отмечалась ранняя манифестация ПБ – в течение первых 5 лет жизни. Причем начало болезни до третьего года жизни включительно наблюдалось у 62,2% исследованных больных (444 пациента), а в 19.6% случаев (140 детей), т.е. у 1/5 пациентов, дебют ПБ был

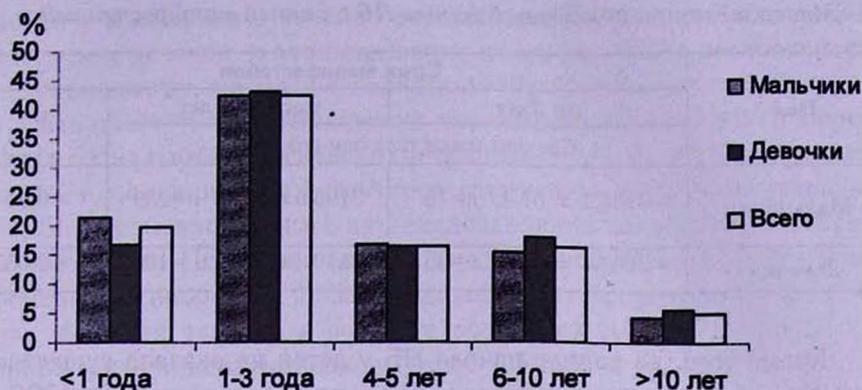


Рис. 1. Распределение полов в зависимости от возраста манифестации ПБ

отмечен в течение первого года жизни. В целом по всей выборке больных, почти у абсолютного большинства из них – в 95.2% случаев (680 детей), констатирована манифестация ПБ в течение первого десятилетия жизни (рис.2). Средний возраст диагностики ПБ после манифестации составил  $5.25 \pm 0.15$  лет (медиана 4.32).

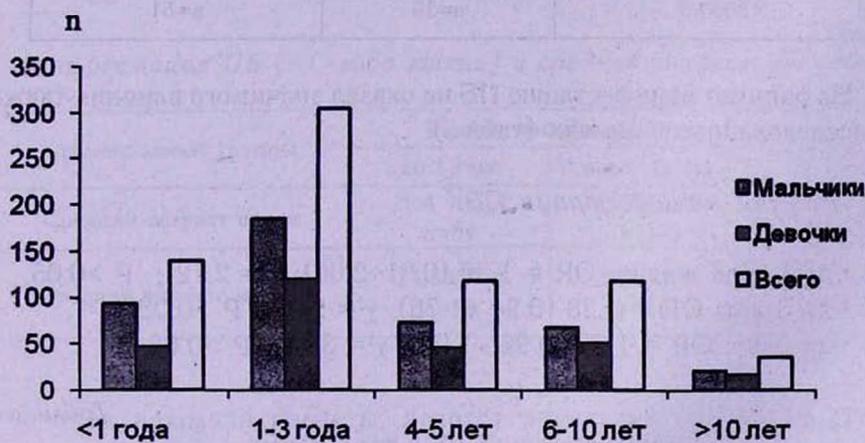


Рис.2. Распределение больных ПБ по возрасту манифестации

Больные ПБ, в целом, при рождении имели нормальную массу тела, которая в соответствии с физиологической нормой достоверно преобладала у мальчиков ( $3214.0 \pm 27.8$ ) по сравнению с девочками ( $3110.0 \pm 31.9$ ); ( $t = 2.45$ ;  $P < 0.05$ ). При этом в течение первых трех лет жизни средняя масса при рождении мальчиков и девочек с ранней манифестацией ПБ существенно не отличалась друг от друга (табл.1).

Таблица 1

Масса тела при рождении больных ПБ с ранней манифестацией

Пол	Срок манифестации		P
	до 3 лет	после 3 лет	
	Средняя масса тела при рождении		
Мальчики	3285.2 ± 57.4; n=78	3196.6 ± 31.9; n=289	> 0.05
Девочки	3063.4 ± 66.9; n=35	3119.4 ± 36.0; n=190	> 0.05

Кроме того, на раннее начало ПБ у детей не оказала существенного влияния и низкая масса тела при рождении (<2500.0) OR=0.85(0.46÷1.58);  $\chi^2=0.16$ ; P>0.05 (табл.2).

Таблица 2

Низкая масса тела больных при рождении и манифестация ПБ

Масса тела при рождении	Срок манифестации	
	до 3 лет	после 3 лет
>2500.0	n=330	n=543
<2500.0	n=29	n=51

На раннюю манифестацию ПБ не оказал значимого влияния также пол исследованных больных (табл.3).

Ранняя манифестация ПБ:

- до 1 года жизни: OR = 1.36 (0.91÷2.05);  $\chi^2= 2.12$  ; P >0.05,
- до 3 лет: OR = 1.28 (0.94 ÷1.76);  $\chi^2= 2.42$ ; P >0.05,
- до 5 лет: OR = 1.39 (0.98 ÷1.97);  $\chi^2= 3.41$ ; P >0.05.

Таблица 3

Манифестация ПБ и пол больных

Пол больных	Всего больных ПБ, n=715	Манифестация (первые 5 лет жизни)		
		до 1 года	до 3 лет	до 5 лет
Мальчики	438	93	232	331
Девочки	277	46	130	192

Таким образом, вероятность ранней манифестация ПБ не зависела от массы тела при рождении и пола больных. Однако при оценке

относительного риска ранней манифестации ПБ вероятность развития болезни у мальчиков в течение первых пяти лет жизни была на 39% выше, чем у девочек, и это повышение почти достигало достоверности, что, по-видимому, не может полностью игнорироваться.

Зависимость фенотипических проявлений ПБ у детей от определенных социально-биологических и средовых (стресс, пищевой рацион, уровень инсоляции и др.) факторов отмечалась в ряде исследований [2, 4, 5]. Указывалось также на немаловажность воздействия на пенетрантность гена ПБ таких факторов, как высокий порядковый номер беременности пробандом в браке великовозрастных родителей, особенно отцов, большая разница в возрасте родителей (10 лет и более), длительное грудное вскармливание (более 1.5 лет) и др. [1-3].

С учетом этого, мы исследовали также влияние возраста родителей и фактора их великовозрастности к моменту рождения ребенка, а также воздействие длительности грудного вскармливания на риск ранней манифестации ПБ в течение первого года жизни.

В исследованном контингенте больных ПБ детей средний возраст отцов детей с началом болезни в течение первого года жизни составил  $28.90 \pm 0.25$  (пределы колебаний 17-58 лет; медиана 28 лет); средний возраст матерей –  $24.46 \pm 0.23$  (пределы колебаний 15-44 лет; медиана 23 года).

Таблица 4

*Манифестация ПБ (<1>года жизни) и средний возраст родителей*

Сравниваемые группы	Ранняя манифестация		t; P
	до 1 года	после 1 года	
Средний возраст отцов	$28.4 \pm 0.64$ n=84	$29.0 \pm 0.27$ n=385	t = 0.87652 P>0.05
Средний возраст матерей	$24.5 \pm 0.56$ n=83	$24.4 \pm 0.25$ n=385	t = 0.108105 P>0.05

Как показали расчеты, возраст родителей не оказал существенного воздействия на раннюю манифестацию ПБ (табл.4).

В исследованной выборке с учетом среднего возраста родителей к моменту рождения детей поздним возрастом (великовозрастность) для отцов к моменту рождения ребенка был принят возраст  $\geq 33$ , для матерей  $\geq 29$  лет (колебания в пределах  $\pm 1 \sigma$  от среднего возраста родителей). Из представленных в табл. 5 данных видно, что великовозрастность родителей существенно не влияла на раннюю манифестацию ПБ у детей в течение первого года жизни.

Таблица 5

## Манифестация ПБ и великовозрастность родителей

Возраст родителей		Количество больных		Риск ранней манифестации	
		всего в выборке	до 1-го года жизни		
Отцы	≥33 лет	n = 104	n = 21	OR=0.98 (0.55+1.79)	$\chi^2=0.01$ P >0.05
	≤33 лет	n = 366	n = 75		
Матери	≥29 лет	n = 99	n = 21	OR=1.06 (0.59+1.88)	$\chi^2=0.00$ P >0.05
	≤29 лет	n = 370	n = 75		

Исследовалась также возможная взаимосвязь между продолжительностью грудного вскармливания (больше/меньше 18 месяцев) и средним возрастом манифестации ПБ.

Таблица 6

## Длительность грудного вскармливания и средний возраст манифестации ПБ

Длительность грудного вскармливания	≤18 месяцев (n=310)	≥18 месяцев (n=74)	t; P
Средний возраст манифестации (лет)	4.86±0.18	4.84±0.33	>0.05

Независимо от длительности кормления грудью (≥18≤ месяцев) средний возраст манифестации ПБ в обеих подгруппах больных был почти одинаковым и составил 4.8 лет (табл.6). Следовательно, длительное грудное вскармливание (более 1.5 лет) не оказало значимого воздействия на дебют ПБ.

Фактор длительности грудного вскармливания (≥18≤ месяцев) в исследованной выборке больных существенно не повлиял и на частоту ранней манифестации ПБ. Из табл. 7 видно, что частота раннего начала ПБ при разной длительности кормления грудью почти не отличалась друг от друга: OR = 0.82 (0.51÷1.30);  $\chi^2 = 0.61$ ; P >0.05.

Таблица 7

## Частота ранней манифестации и длительность грудного вскармливания

Длительность грудного вскармливания	Количество больных		%
	всего в выборке	с ранней манифестацией до 3 лет	
≤18 месяцев	n = 436	n = 213	48.8
≥18 месяцев	n = 98	n = 43	43.9

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что средний возраст ранней манифестации ПБ, как и ее частота не зависели от длительности грудного вскармливания.

Представленные результаты, согласуясь, в целом, с данными литературы, позволяют заключить, что такие социально-биологические факторы, как пол и масса тела пробанда при рождении, возраст родителей, в том числе их великовозрастность к моменту рождения ребенка, а также фактор длительности грудного вскармливания, имея определенное значение в развитии ПБ, по-видимому, не могут рассматриваться как самостоятельные факторы риска ранней манифестации болезни, поскольку они изолированно не оказывают существенного влияния на срок или частоту раннего дебюта ПБ.

Таким образом, вышеуказанные социально-биологические факторы, возможно, лишь в комплексе с другими, в первую очередь с генетическими, а также некоторыми внешнесредовыми модифицирующими факторами, экспрессируют вероятность ранней манифестации ПБ.

*Поступила 03.06.09*

## **Որոշ սոցիալական և կենսաբանական գործոնների ազդեցությունը երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության վաղ արտահայտման վրա Հայաստանում**

**Գ. Գ. Ամարյան**

Ուսումնասիրվել է Հայաստանում որոշ սոցիալական և կենսաբանական գործոնների՝ հիվանդի սեռի, ծնվելիս նրա մարմնի զանգվածի և ծնողների տարիքի, ինչպես նաև կրծքով կերակրման տևողության ազդեցությունը երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության (ՊՀ) վաղ արտահայտման վրա: Հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ վերոհիշյալ գործոնները նպատակահարմար չէ դիտել որպես ՊՀ վաղ արտահայտման ինքնուրույն ռիսկի գործոններ, այլ միայն համակցված ժառանգաբանական և արտաքին միջավայրի որոշ մոդիֆիկացնող գործոնների հետ՝ հաշվի առնելով մուտացիաների և գենոտիպ- ֆենոտիպային հարաբերակցության առաջնային դերը ՊՀ արտահայտման հարցում:

**The influence of some social and biological factors on early manifestation of familial Mediterranean fever in children in Armenia**

**G. G. Amaryan**

The influence of some social and biological factors (gender, birth weight of patients, parents' age at probands birth, as well as duration of breast feeding) on early onset of familial Mediterranean fever (FMF) in children in Armenia has been

studied. It has been established that the above mentioned factors, apparently, should not be considered as independent risk factors for early manifestation of FMF, but only in a complex with genetic and some environmental modifying factors, taking into consideration the main role of genotype-phenotype correlation in FMF pathogenesis.

## Литература

1. *Арустамян С.С.* Оценка возраста родителей как фактор риска при периодической болезни у детей. Сб. Материалов конференции детских врачей Армении. Ереван, 2008.
2. *Арустамян С.С., Аствацತ್ರян В.А.* Об оценке сроков грудного вскармливания как фактора риска при периодической болезни у детей. Мат. конгресса педиатров России "Здоровый ребенок". М., 1999.
3. *Арустамян С.С., Торосян Е.Х.* Влияние возраста родителей на проявляемость периодической болезни. Мат. 70-й научной конференции ЕрГМУ им. М. Гераци. Ереван, 1997.
4. *Саргсян С.Г.* Эпидемиологические аспекты периодической болезни у детей в Армении. Автореф. дис... канд. мед. наук. Ереван, 1996.
5. *Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь в Армении. Автореф. дис... докт. мед. наук. Ереван, 1996.
6. *Gershoni-Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A.* The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2002; 10: 145-149.
7. *Livneh A., Langevitz P., Zewer D., Zaks N., Keess., Lidar T., Migdal A., Padeh S., Pras M.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40:1879-1885
8. *Livneh A., Langevitz P., Shinar Y. et al.* MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*, 1999; 9:1-6.
9. *Rigante D., La Torraca I., Ansuni V et al.* The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur. Rev. for Med and Pharmacol. Sci.*, 2006; 10:163-171.
10. *Sarkissian T, Ajrapetyan H., Shahsuvaryan G.* Molecular study of familial Mediterranean fever patients in Armenia. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2005; 4,113-116
11. *Sarkissian T, Ajrapetyan H., Beglaryan A. et al.* Molecular diagnosis of familial Mediterranean fever in Armenians. *The New Armenian Medical Journal*, 2007; 1, 1, p.33-40.
12. *Shohar M., Magal N., Shohat T et al.* Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever; evidence for an association between M694V and amyloidosis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1999; 7:287-292.
13. *Touitou I., Sarkisian T., Medlej-Hashim M., Tunca M., Livneh A. et al.* Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56(5):1706-12.
14. *Tunca M., Akar S., Onen F. et al.* Familial Mediterranean fever in Turkey: results of Nationwide Multicenter Study. *Medicine*, 2005; 84:1-11.
15. *Yepiskoposyan L., Harutyunyan A.* Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007; 15: 911-916.
16. *Yilmaz E., Ozen S., Balci B. et al.* Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence of high carrier rate in the Turkish population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001; 9: 553-555.