

УДК: 575.616

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗАХ НА ПРИМЕРЕ ПСОРИАЗА, АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ВИТИЛИГО

А.М.Федота

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)
afedota@mail.ru

Актуальность генетических исследований мультифакториальных генодерматозов (псориаза, атопического дерматита, витилиго) обусловлена их высокой распространенностью в популяциях, необходимостью формирования групп риска для проведения первичной профилактики заболеваний. Полученные популяционные и сегрегационные частоты для указанных заболеваний позволили составить таблицы рекуррентного риска для формирования генетического прогноза развития данных патологий.

Ключевые слова: *псориаз, атопический дерматит, витилиго, таблицы рекуррентного риска, генетическое консультувание.*

Введение

Важной формой профилактики мультифакториальных заболеваний в настоящее время является формирование групп риска для проведения первичной профилактики, генетического консультирования и диспансеризации (Рыжко, 2002). В связи с этим для практической работы генетиков и врачей представляется актуальным использование в широкой практике малозатратных методов генетического анализа. Примером служит составление таблиц рекуррентного риска для таких генодерматозов, как псориаз, атопический дерматит, витилиго.

Распространенность псориаза в различных современных популяциях варьирует в зависимости от климато-географической зоны и этноса популяции от 0,007 до 7%, атопического дерматита – от 5% до 20%, витилиго – 1-2%. Соотношение полов среди больных этими дерматозами 1:1. Средний возраст начала заболевания для атопического дерматита – первые 2-12 месяцев жизни (60% больных), для витилиго – преимущественно до 20 лет, для псориаза - 20-26 лет (Рыжко, 2004; Cookson, 2001; Bhattacharyya, 2000; McCormack et. al., 2001).

Для объяснения генетической природы псориаза предлагались все возможные модели наследования, в том числе простые менделеевские модели, аутосомно-доминантная с неполной пенетрантностью 60%, полигенная модель с эффектом главного гена и генов-модификаторов. Результаты молекулярно-генетического анализа показывают, что за развитие псориаза могут отвечать ген PSORS7, локализованный в регионе 1p, PSORS4 в регионе 1cen-q21, PSORS2 в области 17q (присутствует у 50% больных псориазом), PSORS6 в 19p13 (Рыжко, 2004).

Атопический дерматит в настоящее время относят к мультифакториальным заболеваниям, тип наследования определяют как полигенный с аддитивным эффектом. Выделяют такие гены, как DRS в хромосоме 7, IGER (APY) в регионе 11q12-q13, IL4R (IL4RA) в области 16p12.1-p11.2., (Leaves et. al., 2002), ген, локализованный в регионе 13q14 (Bhattacharyya et. al., 2000). Обнаружена связь атопического дерматита с регионами 1q21, 17q25 и 20p, известными как «псориатические». (Cookson et. al., 2001). Была выдвинута гипотеза о существовании предрасположения к атопии вообще, проявляющейся в разных локализациях (кожа или дыхательные пути).

Витилиго относят к сложнопреднаследуемым аутоиммунным заболеваниям и приводят до десятка кандидатных генов, например, ген SLEV1, локализованный в регионе 17p13 (McCormack et. al., 2001).

Высокая распространенность описанных патологий в популяциях, частое поражение лиц трудоспособного или, наоборот, младенческого возраста, возможная инвалидизация, снижение социальной адаптации, а также недостаточная медико-генетическая помощь больным и обуславливает необходимость развития стратегии по предупреждению и профилактике этих патологий в украинских популяциях, что и явилось целью данной работы.

Материалы и методы исследования

Сбор первичной информации проводился методом единичной регистрации пробанда на базе Харьковского областного клинического кожно-венерологического диспансера №1 (глав. врач проф. П.П.Рыжко). Получена генеалогическая информация о 500 пробандах, имеющих псориаз (187 женщин и 313 мужчин), о 60 пробандах, имеющих атопический дерматит (28 женщин и 32 мужчины), о 50 пробандах, имеющих витилиго (19 женщин и 26 мужчин), и их родственниках I и II степеней родства. Фенотипы пробандов и родственников оценивались по заключению врачей и при изучении

медицинской документации. Сегрегационные частоты вычислены по формулам для единичной регистрации семей (Cavalli-Sforza, 1971): в потомстве двух здоровых родителей SF (псор.)=0,08, SF (атоп.)=0,22, SF (вит.)=0,05, в потомстве одного здорового и одного пораженного родителей SF (псор.)=0,15, SF (атоп.)=0,27, SF (вит.)=0,30. Генетический риск рассчитан по методу Мортон (Morton, 1969). Частоты заболеваний рассчитывались на основании данных о количестве больных и численности населения по 10 районам Харьковской области. Для генетического анализа использованы точечные оценки частот патологий: Qp (псор.)=0,6%, Qp (атоп.)=10%, Qp (вит.)=2%.

Результаты и обсуждение

Поскольку основными задачами при медико-генетическом консультировании отдельной семьи являются: установление точного диагноза, определение типа наследования заболевания, расчет величины риска повторения заболевания в семье и объяснение смысла генетического прогноза обратившимся, таблицы рекуррентного риска могут быть использованы на двух последних этапах, при формировании генетического прогноза развития генодерматоза для любого представителя харьковской популяции, а также для других городских и сельских популяций Восточной Украины (Рыжко, 1998; Федота, 2001).

По данным таблицам можно оценить риск развития заболевания в течение жизни у консультирующегося с учетом пола, формы заболевания, наличия больных родственников.

Для составления генетического прогноза необходима следующая информация о консультирующемся:

1. Пол.
2. Форма заболевания.
3. Информация о родственниках консультирующегося:
 - имеет ли такую же патологию кто-то из родителей,
 - форма псориаза больного родителя,
 - количество здоровых сибсов (родных братьев и сестер), сводных и полусибсов не учитывать,
 - количество сибсов с такой же патологией,

Следует отметить, что при формировании прогноза развития заболевания для любого человека важно учесть, что для генодерматозов, например, для атопического дерматита, возможно существование генокопий и фенкопий. Само название атопических болезней происходит от слова «атопия», что означает странную, необычную реакцию на факторы среды, поэтому сходный фенотип могут иметь люди при воздействии того или иного производственного аллергена, при заболевании фокальными инфекциями, желудочно-кишечными болезнями, эндокринопатиями, расстройствами нервной системы. Также важно помнить о том, что многие мультифакториальные заболевания являются возрастзависимыми, т.е. пробанд или его родственники могли не дожить до возраста начала заболевания.

Первичная информация о консультирующемся используется для подбора соответствующей таблицы рекуррентного риска.

Таблицы с условными обозначениями:

- N × N подходят для консультирующегося, у которого оба родителя не имеют такую же патологию.
- A × N подходят для консультирующегося, у которого один из родителей имеет такую же патологию.

В зависимости от количества здоровых и больных детей в семьях, то есть братьев и сестер консультирующегося, по таблице находят необходимую величину, которую необходимо умножить на сто (100%), для того, чтобы выразить ее в процентах.

Пример 1.

Пробанд З., 18 лет, житель Харьковской области, не работает,

- считает себя больным с детства (со слов родителей),
- находится на диспансерном учете в ХОККВД,

Клинический диагноз: псориаз волосистой части головы, стационарная стадия.

Анализ генеалогической информации показал, что пробанд имеет пониженную гибридность, отец пробанда, 40 лет, имеет с 20 лет такую же форму псориаза, как и пробанд. Пробанд имеет брата. Мать, прадеды, тети, дяди, двоюродные, троюродные сибсы и другие родственники такого заболевания и других заболеваний кожи никогда не имели. Пробанд детей не имеет.

На основании этой информации можно составить генетический прогноз для этой семьи:

Вероятность того, что у отца пробанда следующий ребенок будет болен – 14,7-16,1% независимо от пола ребенка.

Для нахождения этой величины необходимо было воспользоваться таблицей 7.

Вероятность для пробанда иметь больного ребенка - 0,8%, независимо от пола ребенка.

Для нахождения этой величины необходимо было воспользоваться таблицей 7.

Риск 14,7-16,1% - риск повышенный, необходимо рекомендовать взять сибса пробанда на диспансерный учет, поместить в группу риска для проведения первичной профилактики заболевания, так как, возможно, он еще не дожил до среднего возраста начала заболевания, и можно ожидать у него развитие патологического процесса, это же касается и будущих детей пробанда.

Таким образом, составление и использование таблиц рекуррентного риска позволяет выявить группу повышенного риска по витилиго, атопическому дерматиту и псориазу для целенаправленной первичной профилактики заболеваний.

Автор выражает глубокую благодарность профессору кафедры генетики и цитологии Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина Л.А.Атраментовой за переданные знания и опыт, при выполнении совместных работ, огромную признательность главному врачу ХОККВД №1 проф. П.П.Рыжко и врачу ХОККВД №1 В.М.Воронцову за плодотворное сотрудничество.

Таблица 1.

Таблица рекуррентного риска для пробандов с атопическим дерматитом, с типом брака родителей N × N

Всего детей в семье	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,100										
1	0,100	0,254									
2	0,087	0,220	0,353								
3	0,076	0,194	0,312	0,429							
4	0,068	0,174	0,280	0,384	0,489						
5	0,062	0,157	0,252	0,348	0,443	0,538					
6	0,057	0,143	0,230	0,317	0,404	0,491	0,578				
7	0,052	0,132	0,212	0,292	0,372	0,452	0,532	0,612			
8	0,048	0,122	0,196	0,270	0,344	0,419	0,493	0,567	0,641		
9	0,045	0,114	0,183	0,252	0,321	0,390	0,459	0,528	0,597	0,666	
10	0,42	0,106	0,171	0,235	0,300	0,365	0,429	0,492	0,558	0,623	0,678

Таблица 2.

Таблица рекуррентного риска для пробандов с атопическим дерматитом с типом брака родителей N × A

Всего детей в семье	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,133										
1	0,100	0,333									
2	0,081	0,270	0,459								
3	0,068	0,223	0,386	0,544							
4	0,059	0,196	0,333	0,470	0,607						
5	0,052	0,172	0,293	0,413	0,537	0,654					
6	0,046	0,154	0,261	0,369	0,476	0,584	0,691				
7	0,042	0,139	0,236	0,333	0,430	0,527	0,624	0,721			
8	0,038	0,127	0,215	0,304	0,392	0,481	0,569	0,658	0,746		
9	0,035	0,116	0,198	0,279	0,360	0,441	0,523	0,604	0,685	0,767	
10	0,032	0,108	0,183	0,258	0,333	0,408	0,483	0,559	0,634	0,709	0,784

Таблица 3.

Таблица рекуррентного риска для пробандов с витилиго с типом брака родителей N × N

Всего детей в семье	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,020										
1	0,019	0,051									
2	0,019	0,049	0,080								
3	0,019	0,048	0,078	0,108							
4	0,018	0,047	0,076	0,105	0,133						
5	0,018	0,046	0,074	0,102	0,130	0,158					
6	0,017	0,045	0,072	0,099	0,126	0,153	0,181				
7	0,017	0,044	0,070	0,096	0,123	0,149	0,176	0,202			
8	0,016	0,043	0,068	0,094	0,120	0,145	0,171	0,197	0,223		
9	0,016	0,042	0,066	0,091	0,117	0,142	0,167	0,192	0,217	0,245	
10	0,015	0,041	0,065	0,089	0,114	0,138	0,163	0,187	0,212	0,237	0,261

Таблица 4.

Таблица рекуррентного риска для женщин с псориазом, с типом брака родителей N × N

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,007										
1	0,007	0,075									
2	0,006	0,070	0,135								
3	0,006	0,066	0,127	0,187							
4	0,005	0,062	0,119	0,176	0,233						
5	0,005	0,059	0,113	0,167	0,221	0,275					
6	0,005	0,056	0,107	0,158	0,210	0,261	0,312				
7	0,005	0,053	0,102	0,151	0,199	0,248	0,297	0,345			
8	0,004	0,051	0,097	0,144	0,190	0,236	0,283	0,329	0,376		
9	0,004	0,049	0,093	0,137	0,182	0,226	0,270	0,315	0,359	0,403	
10	0,004	0,046	0,089	0,131	0,174	0,216	0,259	0,301	0,344	0,386	0,429

Таблица 5.

Таблица рекуррентного риска для мужчин с псориазом, с типом брака родителей N × N

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,007										
1	0,007	0,072									
2	0,006	0,067	0,129								
3	0,006	0,063	0,121	0,179							
4	0,005	0,060	0,115	0,169	0,224						
5	0,005	0,057	0,109	0,160	0,212	0,264					
6	0,005	0,054	0,103	0,153	0,202	0,251	0,300				
7	0,005	0,052	0,098	0,145	0,192	0,239	0,286	0,333			
8	0,004	0,049	0,094	0,139	0,184	0,228	0,273	0,318	0,363		
9	0,004	0,047	0,090	0,133	0,176	0,219	0,262	0,304	0,347	0,390	
10	0,004	0,045	0,086	0,127	0,169	0,210	0,251	0,292	0,333	0,374	0,415

Таблица 6.

Таблица рекуррентного риска для женщин с псориазом, с типом брака родителей N × A

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,008										
1	0,007	0,199									
2	0,005	0,167	0,328								
3	0,005	0,144	0,282	0,421							
4	0,004	0,126	0,248	0,370	0,492						
5	0,004	0,112	0,221	0,330	0,438	0,547					
6	0,003	0,101	0,199	0,297	0,395	0,493	0,591				
7	0,003	0,092	0,182	0,271	0,360	0,449	0,539	0,628			
8	0,003	0,085	0,167	0,249	0,331	0,413	0,494	0,576	0,658		
9	0,003	0,078	0,154	0,230	0,306	0,381	0,457	0,533	0,608	0,684	
10	0,002	0,073	0,143	0,214	0,284	0,354	0,425	0,495	0,566	0,636	0,706

Таблица 7.

Таблица рекуррентного риска для мужчин с псориазом, с типом брака родителей N×A

Всего	Количество больных детей										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,008										
1	0,007	0,171									
2	0,006	0,147	0,289								
3	0,005	0,129	0,253	0,377							
4	0,004	0,115	0,225	0,335	0,445						
5	0,004	0,103	0,203	0,302	0,401	0,501					
6	0,004	0,094	0,184	0,275	0,365	0,455	0,546				
7	0,003	0,086	0,169	0,252	0,335	0,418	0,500	0,583			
8	0,003	0,080	0,156	0,233	0,309	0,386	0,462	0,539	0,615		
9	0,003	0,074	0,145	0,216	0,287	0,358	0,429	0,500	0,571	0,643	
10	0,003	0,069	0,135	0,202	0,268	0,334	0,401	0,467	0,534	0,600	0,666

Список літератури

- Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генетичне дослідження генодерматозів у харківській популяції // Матеріали III З'їзду медичних генетиків України. – Львів, 2002. - С.77.
- Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы. – Харьков: Фолио, 2004. - 345с.
- Рыжко П.П., Федота А.М., Атраментова Л.А. и др. К вопросу генетического прогноза развития псориаза // Збірник наук. праць «Сучасні проблеми в дерматології, косметології та управління охороною здоров'я». – Харків: Основа, 1998. – Вип.2. – С. 137-145.
- Федота А.М. Зависимость проявлений псориаза от этнической гетерогенности и степени урбанизации популяции // Биологический вестник (Харьковский национальный университет). - 2001. - №506. - С. 331-333.
- Bhattacharyya S., Leaves N.I., Wiltshire S. et al. A high-density genetic map of the chromosome 13q14 atopy locus // Genomics. – 2000. - №70. - P. 286-291.
- Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The genetics of human populations. – San Francisco: Freeman and Comp., 1971. – 965p.
- Cookson W.O., Ubhi B., Lawrence R. et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci // Nat. Gene. - 2001. - №127. – P. 372-373.
- Leaves N.I., Bhattacharyya S., Wiltshire S., Cookson W.O. A detailed genetic map of the chromosome 7 bronchial hyper-responsiveness locus // Eur. J. Hum. Genet. - 2002. - №10 (3). - P. 177-182.
- McCormack W.T. Genetic association of the catalase gene with vitiligo susceptibility // Annual meeting of Pan-American Society for Pigment Cell Research, Minneapolis, MN, June 14-17, 2001. – P.329.
- Morton N.E. Segregation analysis // In "Computer applications in genetics". – Honolulu, 1969. – P. 129-139.

ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПРИ МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ДЕРМАТОЗАХ НА ПРИКЛАДІ ПСОРИАЗУ, АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ, ВІТІЛІГО**О.М.Федота**

Актуальність генетичних досліджень мультифакторіальних генодерматозів (псоріазу, атопічного дерматиту, вітіліго) обумовлена їх високою розповсюдженістю в популяціях, необхідністю формування груп ризику для проведення первинної профілактики захворювань. Отримані популяційні та сегрегаційні частоти для цих захворювань дозволили створити таблиці рекурентного ризику для складання генетичного прогнозу розвитку даних патологій.

Ключові слова: *псоріаз, атопічний дерматит, вітіліго, таблиці рекурентного ризику, генетичне консультування.*

GENETIC COUNSULTING OF PSORIASIS, ATOPIC DERMATITIS, VITILIGO AS EXAMPLES OF MULTIFACTOR DERMATOSES**A.M.Fedota**

Specific actuality of genetic researches of multifactor diseases (psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo) in Ukraine is caused by the high frequency and current of genodermatoses. It is necessary to make different strategies of diagnostics, forming groups of risk, carrying out primary prophylaxis and treatment. The population and segregation frequencies were allowed to form tables of recurrence risk for genetic prognosis of these pathologies.

Key words: *psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, tables of recurrence risk, genetic consulting.*

Представлено Л.В.Беляєвою

Рекомендовано до друку Л.І.Воробйовою