

УДК: 575.191+616.233-002+616.12-008.331.1

Н.В. Чернюк**ЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТУ АНТИЦИПАЦІЇ ПРИ УСПАДКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ***ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”***Чернюк Н.В.** Значення ефекту антиципації при успадкуванні хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з артеріальною гіпертензією // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 181-183.

За допомогою клініко-генеалогічного методу обстежено 184 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), поєднане з артеріальною гіпертензією (АГ), серед яких 70 (50,55 %) мали спадково обтяжений анамнез, і 180 хворих на ХОЗЛ, з яких 67 (37,22 %) були генетично обтяжені. Серед усіх членів родоводів обстежених бронхолегенева патологія зустрічалася у родичів I, II, III ступенів споріднення з частотою 47,15; 18,65 і 12,14 %, АГ – відповідно 51,02; 19,51 і 14,67 %. Для перевірки існування генетичної антиципації розраховано вік манифестації ХОЗЛ і АГ. У чоловіків і жінок ХОЗЛ, поєднане з АГ, наставали відповідно на (9,05±1,68) і (7,98±1,02) років раніше, ніж у їх батьків ($p<0,05$). У хворих жінок матері хворіли в 2,63 рази частіше, ніж батьки (відповідно 15,11 і 5,88 %, $p<0,05$). У всіх пацієнтів із спадковою схильністю до АГ середній вік манифестації захворювання настав раніше порівняно з батьками: у чоловіків на (9,12±1,03), у жінок на (8,29±1,43) років. Коефіцієнт кореляції за цією ознакою між батьками-нащадками при поєднаній патології становив $r=0,39$ ($p<0,05$), а при ХОЗЛ – $r=0,30$ ($p<0,05$). Встановлено ефект антиципації: ХОЗЛ і АГ у нащадків починається раніше, ніж в їх батьків, і супроводжується тяжчою симптоматикою.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, вік манифестації, антиципація, батьки-нащадки.

Чернюк Н.В. Значение эффекта антиципации при наследовании хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с артериальной гипертензией // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 181-183.

С помощью клинико-генеалогического метода обследовано 184 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сочетанной с артериальной гипертензией (АГ), среди которых 70 (50,55 %) имели генетическую предрасположенность к синтропии, и 180 больных ХОБЛ, 67 (37,22 %) из которых были генетически отягощенные. Среди всех членов родословных обследованных пациентов бронхо-легочная патология встречалась у родственников I, II, III степени родства с частотой 47,15; 18,65 и 12,14 %, АГ – соответственно 51,02; 19,51 и 14,67 %. Для проверки наличия генетической антиципации рассчитан возраст манифестации ХОБЛ и АГ. У мужчин и женщин ХОБЛ, сочетанная с АГ, развивалась соответственно на (9,05±1,68) и (7,98±1,02) лет раньше, чем у их родителей ($p<0,05$). У больных женщин матери болели чаще в 2,63 раза, чем отцы (соответственно 15,11 и 5,88 %, $p<0,05$). У всех пациентов с наследственной склонностью к АГ средний возраст манифестации болезни наступал раньше по сравнению с родителями: у мужчин на (9,12±1,03), у женщин на (8,29±1,43) лет. Коэффициент корреляции по этому признаку между родителями-потомками при сочетанной патологии составлял $r=0,39$ ($p<0,05$), а при ХОБЛ – $r=0,30$ ($p<0,05$). Установлен эффект антиципации: ХОБЛ и АГ у потомков начинается раньше, чем у их родителей, и сопровождается более тяжелой симптоматикой.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, возраст манифестации, антиципация, родители-потомки.

Cherniuk N.V. Importance of anticipation effect in the inheritance of chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 181-183.

Clinical-genealogical method was used to examine 184 patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated by arterial hypertension (AH), among them 70 (50,55 %) patients had hereditary tainted anamnesis, and 180 patients with COPD, 67 (37,22 %) of which were hereditarily tainted. Among all the examined members of the genealogical tree broncho-pulmonary pathology was present in family members of the I, II, III degree of relationship with the frequency of 47,15; 18,65 and 12,14 %, and AH appeared with the frequency of 51,02; 19,51 and 14,67 % respectively. Age of COPD and AH onset was calculated in order to check the identity of genetic anticipation. COPD with AH in males and females occurred consequently (9,05±1,68) and (7,98±1,02) years earlier than in their parents ($p<0,05$). In female patients, mothers suffered from the disease 2,63 times more often than fathers (15,11 and 5,88 % respectively, $p<0,05$). The average age of COPD onset occurred earlier in all the patients with hereditary predisposition to hypertension, namely (9,12±1,03) years earlier in males, and (8,29±1,43) - in females as compared with their parents. The correlation coefficient on this indication between parents and offspring on the associated pathology made up $r=0,39$ ($p<0,05$), and $r=0,30$ ($p<0,05$) with COPD. The effect of anticipation revealed that: COPD and AH in the offspring starts earlier than in their parents, and are accompanied by more severe symptoms.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, anticipation, age of onset, parents-offspring.

Постановка проблеми у загальному вигляді.

Типовою характеристикою клінічної картини захворювань сучасного пацієнта є поліпатія – випадки, коли хворий страждає водночас від кількох захворювань [9]. Підтвердженням вищезазначеного може бути той факт, що основні патогенетичні механізми розвитку і прогресування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є чинниками ризику виникнення та модифікації інших супутніх захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ) [1]. Частота виявлення АГ у хворих з бронхіальною обструкцією коливається від 6,8 до 76,3 % і в середньому складає 34,3 % [4, 11]. АГ зустрічається у 20-25 % пацієнтів із ХОЗЛ, погіршує перебіг захворювання, а хронічна гіпоксія та бронхіальна обструкція сприяють прогресуванню АГ [10, 14]. Тому нині пріоритетного значення на-

буває не лише вивчення особливостей формування і розвитку соціально-значущих захворювань ХОЗЛ і АГ [8, 12], а й прогнозування ризику їх виникнення, що сприятиме розвитку предиктивного напрямку медицини. Використання клініко-генеалогічного методу, доступного для повсякденної практичної роботи, дає змогу встановити спадковий характер захворювання, можливий ризик його прояву у нащадків [6, 7]. Підвищену увагу до впровадження цього методу в Україні зумовили дослідження ефекту антиципації [3, 5], яка проявляється більш раннім початком манифестації захворювання у нащадків, ніж у їхніх батьків, і супроводжується тяжчою симптоматикою. Явище антиципації нині встановлено при успадкуванні деяких нейродегенеративних, судинних, онкологічних захворювань [2, 5, 14]. При ХОЗЛ, поєднаному з АГ, подібні

дослідження не проводилися. Високий рівень успадкування віку маніфестації ХОЗЛ і АГ дозволить оцінити можливі строки прояву хвороб у родичів, що можна враховувати для прогнозування ризику виникнення патології. Перспективи такого генетичного прогнозування, особливо з урахуванням розвитку сімейної медицини, незаперечні.

Мета дослідження – прогнозування ризику виникнення ХОЗЛ та АГ у нащадків на основі визначення показника антиципації.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 364 пацієнти, серед яких було 184 (50,55 %) хворих на ХОЗЛ, поєднане з АГ другого ступеня (основна група) і 180 (49,45 %) – на ХОЗЛ (група порівняння). Спадково обтяжений анамнез щодо ХОЗЛ, поєднаного з АГ, мали 70 (38,04 %) хворих, 67 (37,22 %) – були спадково схильними до ХОЗЛ. Контрольну групу склали 40 практично здорових осіб відповідного віку. Спадково схильність до захворювань визначали за допомогою клініко-генеалогічного методу [7]. Показник антиципації встановлювали як різницю віку маніфестації хвороби у батьків і дітей, розділену на вік маніфестації у батьків [2, 3].

Результати та їх обговорення. Для виявлення фенотипу або маркерного профілю захворювань виділено групи генетично обтяжених осіб щодо ХОЗЛ і АГ. Серед загального числа 1368 членів 70 родоводів хворих основної групи ступінь обтяженості за двома захворюваннями виявлено в 47,29 %. Серед них зареєстровано успадкування ХОЗЛ у 54,87 % за материнською, у 31,45 % – за батьківською, і в 13,68 % випадків – за двома лініями. Кількість хворих жінок у родовах (57,04 %) переважала таку серед чоловіків. Успадкування АГ за материнською, батьківською або двома лініями склало відповідно 49,97; 24,12 і 25,91 %. Переважав автосомно-домінантний тип передачі АГ (90,76 %). У родичів I, II і III ступенів споріднення частота АГ дорівнювала відповідно 51,02; 19,51 і 14,67 %. У групі порівняння 67 (37,22 %) осіб мали спадково обтяжений анамнез щодо бронхолегеневої патології (52,24 % чоловіків і 47,76 % жінок). Серед усіх членів родоводів хворих на ХОЗЛ бронхолегенева патологія зустрічалася у родичів I, II,

III ступенів споріднення з частотою 47,15; 18,65 і 12,14 %. Ступінь генетичної обтяженості в цілому складав 40,08 %. Підтверджено мультифакторну природу та полігенний характер успадкування ХОЗЛ переважно за автосомно-домінантним (87,98 %) типом: у 41,01 % пацієнтів за материнською, в 29,02 % – за батьківською та в 17,95 % – за обома лініями. Для впровадження отриманих даних лікарем сімейної практики щодо виявлення групи ризику серед людей, які можуть захворіти на ХОЗЛ і АГ, розраховано особливості віку маніфестації захворювань у спадково обтяжених і необтяжених осіб, залежність від типу їх передачі. Дослідженням маніфестації ХОЗЛ у спадково обтяжених хворих основної та порівнювальної груп показано, що захворювання у них виникало раніше, ніж у батьків (табл. 1). Середній вік маніфестації ХОЗЛ при поєднаній патології в генетично обтяжених чоловіків склав (38,76±8,62), у жінок (34,93±9,81) років. У їхніх батьків маніфестація ХОЗЛ при поєднанні з АГ наставала відповідно на (9,05±1,68) і (7,98±1,02) років пізніше, ніж у дітей (p<0,05). У хворих жінок матері хворіли в 2,63 рази частіше, ніж батьки (p<0,05). Спостерігалася тенденція до більшої частоти захворюваності чоловіків за наявності ХОЗЛ у їхніх матерів. У парах „батько-дочка” і „батько-син” маніфестація ХОЗЛ відбувалася вірогідно раніше у нащадків основної групи (p<0,05). Діапазон мінливості різниці маніфестації ХОЗЛ коливався від 7 до 12 років у хворих жінок та від 6 до 13 років у чоловіків порівняно з їх батьками. У хворих матерів хворі діти народжувалися частіше в 1,42 рази, ніж у батьків (p<0,05), переважно хворіли дочки порівняно з синами (в 1,28 рази, p>0,05). Більша ймовірність захворіти на ХОЗЛ була в синів, батьки яких мали бронхо-легеневу патологію – в 1,86 рази порівняно з такою щодо хворих дочок (p<0,05). У родовах хворих чоловіків з однаковою частотою хворіли батько і мати. На противагу, у хворих жінок матері хворіли в 2,29 рази частіше, ніж батьки (p<0,05). У всіх пацієнтів, які мали спадкову схильність до АГ, середній вік маніфестації захворювання настав раніше порівняно з батьками: у чоловіків на (9,12±1,03), у жінок на (8,29±1,43) років (табл. 2).

Таблиця 1. Середній вік маніфестації хронічного обструктивного захворювання легень і показник ступеня антиципації (%) для віку у батьків і нащадків хворих основної групи (А) та групи порівняння (Б), М±m

Родинні пари, n=2246	Групи хворих	Середній вік маніфестації хвороби		Різниця маніфестації батьків і дітей	Показник ступеня антиципації
		Батьки n=1123	Нашадки n=1123		
Батьки-діти	А	50,46±5,29	40,31±5,89	9,98±1,08*	19,78±4,99
	Б	50,92±6,40	41,92±6,99	8,76±1,33	17,50±3,57
Батьки-дочка	А	48,13±6,27	36,83±7,03	11,37±1,41*	18,41±4,65
	Б	48,28±6,56	39,13±6,56	9,02±1,25	18,79±3,26
Батьки-син	А	52,98±5,71	43,05±6,14	9,68±1,03*	18,27±2,31
	Б	53,57±8,54	44,72±7,36	8,51±1,44	15,88±3,12
Мати-дочка	А	47,45±7,12	38,07±5,81	9,38±1,87	19,77±3,54
	Б	48,25±6,68	39,25±6,77	8,94±1,24	18,53±2,93
Мати-син	А	50,96±5,93	41,03±6,25	9,14±1,21	17,94±4,53
	Б	51,48±4,76	42,68±5,24	8,48±1,36	16,61±3,17
Батько-дочка	А	48,13±6,27	36,83±7,03	9,14±1,21*	18,99±3,86
	Б	47,64±5,09	38,50±5,01	8,86±1,12	18,83±3,28
Батько-син	А	54,78±5,71	44,95±6,14	9,91±1,52*	18,09±4,12
	Б	55,5±8,54	46,61±8,42	8,69±1,40	16,08±3,63
Мати-нащадок	А	48,29±4,93	39,98±5,71	9,01±1,63	18,66±4,33
	Б	49,86±5,72	40,96±5,45	8,71±1,14	17,36±3,35
Батько-нащадок	А	51,06±5,99	40,55±6,94	9,98±1,73*	19,56±4,07
	Б	51,60±6,59	42,55±6,71	8,77±1,21	17,59±3,67

Примітка. * – ступінь вірогідності відмінностей віку маніфестації артеріальної гіпертензії у нащадків і батьків (p<0,05).

Таблиця 2. Середній вік маніфестації артеріальної гіпертензії і показник ступеня антиципації (%) для віку у батьків і нащадків хворих основної групи, $M \pm m$

Родинні пари n=1368	Середній вік маніфестації хвороби		Різниця маніфестації батьків і дітей	Показник ступеня антиципації
	Батьки, n=684	Нашадки, n=684		
Батьки-діти	50,67±5,13	40,98±4,67	8,79±1,24	17,35±2,63
Батьки-дочка	50,97±4,28	42,04±4,18	8,63±1,17	16,93±3,07
Батьки-син	51,03±3,57	41,99±5,13	8,98±1,31	17,60±1,96
Мати-дочка	48,13±2,93	38,87±4,21	10,18±1,32*	21,15±3,98
Мати-син	49,27±4,17	38,65±5,23	11,06±1,42*	22,45±3,13
Батько-дочка	47,93±5,14	39,01±4,68	8,96±1,63	18,69±3,26
Батько-син	50,18±5,07	41,95±5,32	9,12±1,16	18,17±3,19
Мати-нащадок	48,75±4,31	38,21±4,76	10,62±1,38*	21,78±3,72
Батько-нащадок	50,56±5,13	42,03±5,67	8,39±1,53	16,59±3,12

Примітка. * – ступінь вірогідності відмінностей віку маніфестації артеріальної гіпертензії у нащадків і батьків ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці, показник антиципації переважав у парах „матері-нащадки”. Між віком маніфестації захворювань у родичів виявлено пряму залежність. Коефіцієнт кореляції за цією ознакою між батьками-нащадками при поєднаній патології становив $r=0,39$, ($p < 0,05$), а при ХОЗЛ – $r=0,30$. Серед сімей виявлено кореляції середньої сили ($r=0,47$ і $0,53$, $p < 0,05$), хоча вони переважали такі в попередніх родинних парах. Це може вказувати на важливу роль подібних чинників середовища.

Отже, комплекс клініко-генеалогічних досліджень дозволяє виявляти групу ризику осіб схильних до бронхо-легеневої та серцево-судинної патології. Він доступний для широкого кола клініцистів, сімейних лікарів, економічно вигідний та потребує менше часу для аналізу. Встановлений ефект антиципації, що проявлявся тим, що в обстежених нащадків ХОЗЛ і АГ починалися раніше, ніж у їхніх батьків і супроводжувалися тяжчою симптоматикою. В прогностичному плані цей ефект дозволяє оцінити вік можливої маніфестації захворювань і своєчасно проводити цілеспрямовану профілактику з урахуванням розвитку сімейної медицини.

Висновки:

1. Спадкова схильність до ХОЗЛ і АГ, як мультифакторних полігенних хвороб з переважним автосомно-домінантним типом успадкування, за наявності генетичної обтяженості за двома захворюваннями у 47,29 % членів родоводів, засвідчує високий ступінь ризику розвитку даної синтропії.

2. За наявності бронхо-легеневої та серцево-судинної патології в декількох поколіннях і в декількох членів однієї родини, проявляється ефект антиципації: ХОЗЛ і АГ у нащадків починається раніше, ніж в їх батьків, і супроводжується тяжчою симптоматикою. В прогностичному плані цей ефект дозволяє оцінити вік можливої маніфестації захворювань і своєчасно проводити цілеспрямовану профілактику.

Перспективи подальшого розвитку у даному напрямку полягають у визначенні показника антиципації щодо ХОЗЛ і АГ в різних популяціях населення Прикарпаття.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
2. Артаментова Л.А. Антиципация при наследовании сахарного диабета / Л.А. Артаментова, О.П. Барбул // Теоретична і експериментальна медицина. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
3. Артаментова Л.А. Эффект антиципации при распространенных заболеваниях (на примере ишемического инсульта и остеохондроза) / Л.А. Артаментова, Т.В. Тижненко // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Серія: біологія. – 2006. – вип.3, № 729. – С. 42–46.
4. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности / В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, И.В. Федорова [и др.] // Кардио Соматика. – 2010. – № 1. – С. 1–9.
5. Безродная А.И. Особенности манифестации бронхиальной астмы / А.И. Безродная, Э.М. Ходош, П.И. Потейко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 26–28.
6. Медицинская генетика / Под ред. Е.Я. Гречаниной, Р.В. Богатыревой, А.П. Волосовца. – К.: ВСИ „Медицина”, 2010. – 552 с.
7. Наследственные болезни: национальное руководство / Под. ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 936 с.
8. Перцева Т.А. Эпидемиология и диагностика хронического обструктивного заболевания легких / Т.А.

- Перцева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 20.
9. Пузырёв В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В.П. Пузырёв // Медицинская генетика. – 2008. – № 9. – С. 3–9.
10. Распутіна Л.В. Маркеры системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / Л.В. Распутіна // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 17–21.
11. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
12. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
13. Эффект антиципации при наследовании псориаза / А.М. Федота, А.И. Безродная, Е.И. Винокурова [и др.] // Теоретична і експериментальна медицина. – 2009. – №3. – С. 43–46.
14. Alteration in the peripheral circulation in COPD patients / A. Boussuges, P. Rossi, M. Gouitaa [et al.] // Clin. Physiol. Functional Imagin. – 2007. – Vol. 27. – P. 284–290.

Надійшла 18.11.2013 р.

Рецензент: проф. І.В.Лоскутова