

© Коллектив авторов, 2016

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ И ВОЛОС

А.В. Аbruкова, канд. мед. наук, **М.В. Краснов**, проф., **В.М. Краснов**, проф., **Е.Н. Саваскина**
Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,
Президентский перинатальный центр Минздравсоцразвития Чувашской Республики, Чебоксары
E-mail: metro@yandex.ru

Представлены эпидемиология, этно-территориальные, генетические, клиничко-патогенетические особенности некоторых наследственных болезней кожи и волос, эндемичных для детей Чувашской Республики.

Ключевые слова: эпидемиология, дерматология, этно-территориальные особенности, аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные заболевания, эритроцитоз, гипотрихоз, ихтиоз, нейрофиброматоз.

У каждого народа – свой спектр характерных мутаций, обуславливающих наследственные болезни. Число зарегистрированных наследственных болезней постоянно растет. Ведущими генетиками РФ [2–6] при проведении экспедиционных исследований, учеными Чувашского государственного университета и сотрудниками Медико-генетического центра (МГЦ) Президентского перинатального центра (ППЦ) Минздравсоцразвития Чувашской Республики (ЧР) [1, 7–11] доказано, что в ЧР чаще регистрируются такие заболевания, как наследственный эритроцитоз, гипотрихоз, брахидактилия типа В, наследственный летальный остеопетроз, ихтиоз, нейрофиброматоз, муковисцидоз, синдром Элерса Данлоса, болезнь Марфана, воронкообразная грудная клетка, другие формы соединительнотканых дисплазий.

Нами изучены эпидемиология, этно-территориальные особенности некоторых наследственных бо-

лезней кожи и волос, эндемичных для детей ЧР, с целью разработки научно обоснованных рекомендаций по их профилактике, ранней диагностике и организации лечения.

Объектом исследований являлись: регистры наследственных заболеваний МГЦ ППЦ Минздрава ЧР; статистические данные МГЦ ППЦ Минздрава ЧР, Медико-информационного центра Минздрава ЧР; результаты совместных эпидемиологических, клиничко-лабораторных, генетических исследований. Исползованы: методы популяционной статистики; стандартные методы популяционно-статистического анализа; сегрегационный анализ пробандовым методом Вайнберга (Morton N.E., 1959); оценка прогностических и диагностических критериев путем анализа четырехпольной матрицы, используемой в доказательной медицине. Проводился с учетом этнических особенностей анализ наиболее часто регистрируемых заболеваний. Сравнивали распространенность в разных районах с помощью теста χ^2 и t-критерия Стьюдента. Частоту гетерозиготных носителей в популяции рассчитывали на основании закона Харди–Вайнберга по формуле: $p^2+2pq+q^2=1$, где q – частота нормального гена; p – частота мутантного аллеля. Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики (Лакин Г.Ф., 1990; Кайданов Л.З., 1996) с определением критерия Стьюдента, среднего арифметического (M), стандартной ошибки ($\pm m$) и показателя достоверности различий (p).

Распространенность наследственных болезней в ЧР по результатам эпидемиологических исследований* на 100 тыс. человек

Заболевание	Распространенность
Альбинизм, желтый	1:22620
Нейрофиброматоз	1:9694
Болезнь Марфана	1:9694
Ихтиозиформная эритродермия	1:9694
Гипотрихоз	1:9694
Болезнь Марфана	1:13572
Ихтиоз вульгарный с аутосомно-доминантным типом наследования	1:9694
Ихтиоз, сцепленный с хромосомой X	1:16160

* Исследования МГНЦ РАМН, данные Гинтер Е.К., Зинченко Р.А., 2006, 2008; Кириллова А.Г., 2008; Аbruковой А.В., 2007; Краснова М.В., 2007.



Рис. 1. Вульгарная форма ихтиоза



Рис. 2. «Кофейные пятна» при нейрофиброматозе

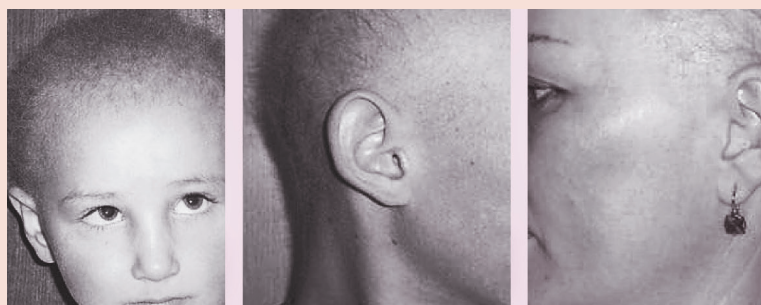


Рис. 3. Внешний вид больных с врожденным гипотрихозом



Рис. 4. Волосы при гипотрихозе

Частота рождения детей с наследственными болезнями в ЧР в 2010–2016 гг. составила 5,8%. Нами достоверно установлено, что структура и распространенность основных наследственных болезней в Республике мало отличаются от таковых в других регионах. Такие заболевания, как гипотрихоз, брахидактилия (тип В), наследственный эритроцитоз, мукновисцидоз, синдром Элерса Данлоса, вульгарный ихтиоз, ихтиозиформная эритродермия, нейрофиброматоз, наследственный летальный остеопетроз, болезнь Марфана, воронкообразная грудная клетка встречаются чаще ($p < 0,05$), чем в других регионах, а гипотрихоз, семейный наследственный эритроцитоз, наследственный летальный остеопетроз, брахиодактилия отмечаются в основном у детей чувашской популяции (см. таблицу).

По нашим данным, к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования с распространенностью 1:50000 в ЧР можно отнести: нейросенсорную тугоухость (1:4334), пигментный ретинит (1:11498), врожденный гипотрихоз (1:9694), недифференцированную олигофрению (1:14690), врожденную катаракту (1:17628), микроцефалию с олигофренией (1:22035), микрофтальм с микрокорнея (1:44070), врожденный гипотиреоз (1:23780), гипофизарный нанизм (1:24319) и ихтиозиформную эритродермию (1:37774). Причины этого интересуют педиатров, генетиков, гематологов и других специалистов. В нозологический спектр наследственных болезней, выявленных только среди детского населения, вошли 106 заболеваний (57 – с типом наследования аутосомно-доминантным, 44 – с типом наследования аутосомно-рецессивным и 6 сцепленных с X-хромосомой) [7–10, 12]. Наиболее частым среди заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования оказался простой (вульгарный) ихтиоз, зарегистрированный у 42 детей из 35 семей. Практически у всех детей дебют заболевания пришелся на первые месяцы жизни. Распространенность простого ихтиоза составила 1:1616 (рис. 1). Тип его наследования – аутосомно-доминантный; это значит, что у каждого больного 1 из родителей обязательно болен; больной передает болезнь детям с вероятностью 50%; у здоровых детей больного носителя рождается только здоровое потомство; оба родителя с равной вероятностью передают болезнь сыновьям и дочерям, включая передачу от отца к сыну.

На 2-м месте по частоте встречаемости среди детей Чувашии – нейрофиброматоз. Типичный симптом нейрофиброматоза у детей – пигментные пятна светло-кофейного оттенка (рис. 2) на спине, в паховой зоне, на внутренних поверхностях рук и ног. Часто вокруг них есть депигментированные зоны кожи. При нейрофиброматозе встречаются опухоли также в виде кожных разрастаний с пигментацией или

узлы разной величины в мягких тканях и под кожей (узловые опухоли) [9].

Часто регистрируется в ЧР наследственный гипотрихоз. Гипотрихоз может быть приобретенным или иметь наследственную природу. Наследственный гипотрихоз существует как изолированное состояние, а также является составной частью клинической картины более 250 наследственных синдромов. Изолированный наследственный гипотрихоз считается редким заболеванием. Анализ территориального распространения заболевания выявил статистически достоверное накопление наследственного гипотрихоза в Мариинско-Посадском районе. На территории ЧР впервые обнаружены 2 разные формы гипотрихоза (типов 1 и 2), различающиеся по клиническим, лабораторным и генетическим характеристикам (рис. 3–5). Впервые описаны основные клинико-диагностические и лабораторные критерии диагностики гипотрихоза, а также проанализирован внутрисемейный и межсемейный клинический полиморфизм заболевания. Определена молекулярно-генетическая природа гипотрихоза 1-го типа (наиболее частого); его причиной является делеция 4-го экзона гена *LIPH*, кодирующего лизофосфолипазу Н.

При гипотрихозе волосы на голове мягкие, шерстистые, короткие (средняя длина волос – 4–5 см); встречаются многочисленные участки алопеции. У взрослых больных в период полового созревания наблюдается некоторое прогрессирующее выпадение волос на голове. В подмышечных впадинах и на лобке волосяной покров вырастает скудным. На теле пушковые волосы практически отсутствуют. Наблюдается гипотрихоз и в области бровей и ресниц. Вместе с тем поражения других производных эпидермиса (зубов, ногтей), а также потовых желез не наблюдается, что дает возможность дифференцировать заболевание с эктодермальной дисплазией, а также с другими видами патологии, при которых гипотрихоз является лишь одним из симптомов. Других клинических проявлений болезни не отмечается (см. рис. 5 а, б, в). Под микроскопом волосы при гипотрихозе – разной пигментации и диаметра (рис. 6).

Нами были проведены картирование и идентификация гена, ответственного за развитие гипотрихоза. В исследование включали как марийские, так и чувашские семьи с данным заболеванием. Удалось показать, что гипотрихоз обусловлен мутацией в гене *LIPH*, картированном в локусе 3q27. Ранее не было известно, что этот ген принимает участие в развитии и росте волос человека. Ген *LIPH* экспрессируется в волосяных фолликулах и кодирует фосфолипазу, регулирующую продукцию биоактивных липидов.

Анализ популяционной частоты гена среди скринированных здоровых индивидов (386 чувашей и 311 марийцев) показал, что частота гена среди ма-

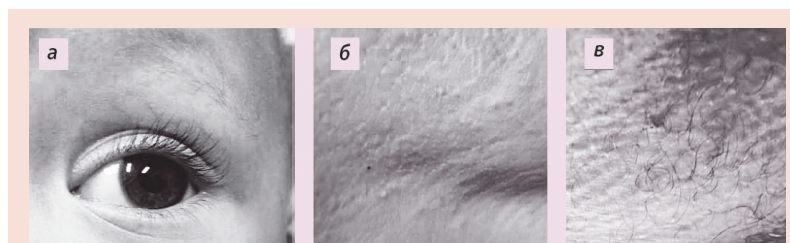


Рис. 5. Гипотрихоз бровей и ресниц – а, подмышечной области – б и в

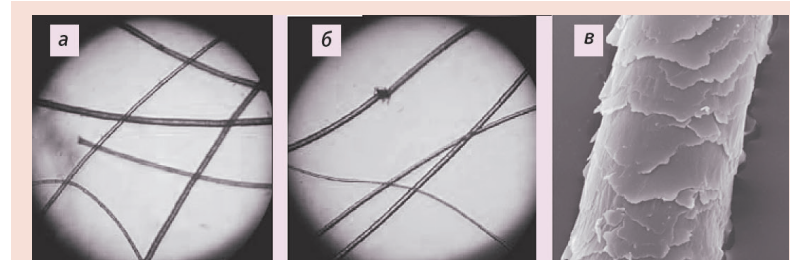


Рис. 6. Волосы при гипотрихозе: а – различная пигментация и диаметр волос; б – трихорексис нодоза при световой микроскопии; в – уменьшение диаметра волоса (25 мкм при норме 40–150 мкм)

рийского населения составила 1,91%, среди чувашей – 2,72%.

У больных с гипотрихозом типа 2 делеции 4-го экзона гена *LIPH* не обнаружено. Определено, что для изолированного наследственного гипотрихоза в ЧР характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Почти аналогичные данные регистрируются у марийцев. Генетическое сходство чувашей и марийцев неслучайно. По историческим данным, заселение чувашского края болгаро-суварами интенсивно шло до середины XIV века с одновременным оттеснением местного марийского населения и смешением с ним.

Итак, представляются обоснованными следующие выводы:

- в ЧР регистрируются все основные наследственные болезни; ряд заболеваний встречается только у лиц чувашской национальности; эти же болезни регистрируются в республиках, граничащих с ЧР, и у чувашей, выехавших в другие регионы;
- частота рождения детей с наследственной патологией в Республике – 5,8%, в РФ – 5–7%;
- установлены этно-территориальные особенности таких наследственных болезней, как гипотрихоз, ихтиоз, нейрофиброматоз, наследственный летальный остеопетроз, семейный наследственный эритроцитоз, брахиодактилия и др.

Литература

1. Аbruкова А.В. Эпидемиологическое и клинико-генетическое исследование наследственного гипотрихоза в Республике Чувашия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007; 24.

2. Блинец Е.А., Вассерман Н.Н., Поляков А.В. Молекулярные методы диагностики распространенных наследственных «чувашских» болезней. Медицинская генетика. 2006; 5 (1): 10–3.

3. Вассерман Н.Н., Тверская С.М., Зинченко Р.А., Поляков А.В. Популяционная частота мутации С598Т в гене VHL, приводящей к развитию аутосомно-рецессивного эритроцитоза. Медицинская генетика. 2005; 4 (4): 165.

4. Гинтер Е.К. Этнические особенности распространения наследственных болезней. Генетика человека. 1978; 3: 122–59.

5. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Козлова С.И. Эпидемиология наследственных болезней. Мед. генетика. 2002; 1 (1); 24–33.

6. Ельчинова Г.И. Методы обработки популяционно-генетических данных. Мед. генетика. 2004; 4: 185–92.

7. Краснов М.В., Павлова Г.П. и др. Эпидемиология наследственного эритроцитоза. Мат. научно-практ. конф. М., 2002; 324–5.

8. Краснов М.В., Краснов В.М., Саваскина Е.Н. и др. Эпидемиология, этно-территориальные, генетические особенности наследственных болезней у детей Чувашской Республики. Вест. Чуваш. ун-та. 2010; 3: 119–24.

9. Краснов М.В., Краснов В.М., Аbrukova А.В. и др. Наследственные болезни у детей. Учебное пособие. Чебоксары, 2011. 264 с.

10. Кириллов А.Г. Наследственные болезни в Чувашии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 48 с.

11. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М.: Мед. литература, 2006; 734.

HEREDITARY DISEASES OF THE SKIN AND HAIR

A.V. Abrukova, Cand. Med. Sci.; Prof. M.V. Krasnov;
Prof. V.M. Krasnov; E.N. Savaskina
I.N. Ulyanov Chuvash State University;
Presidential Perinatal Center, Ministry of Health of the
Chuvash Republic, Cheboksary

The paper presents the epidemiology and ethno-territorial, genetic, clinical, and pathogenetic features of some hereditary diseases of the skin and hair, which are endemic in the Chuvash Republic.

Key words: ethno-territorial features, autosomal recessive diseases, a family history of autosomal dominant and autosomal recessive diseases, hypotrichosis, ichthyosis, neurofibromatosis.