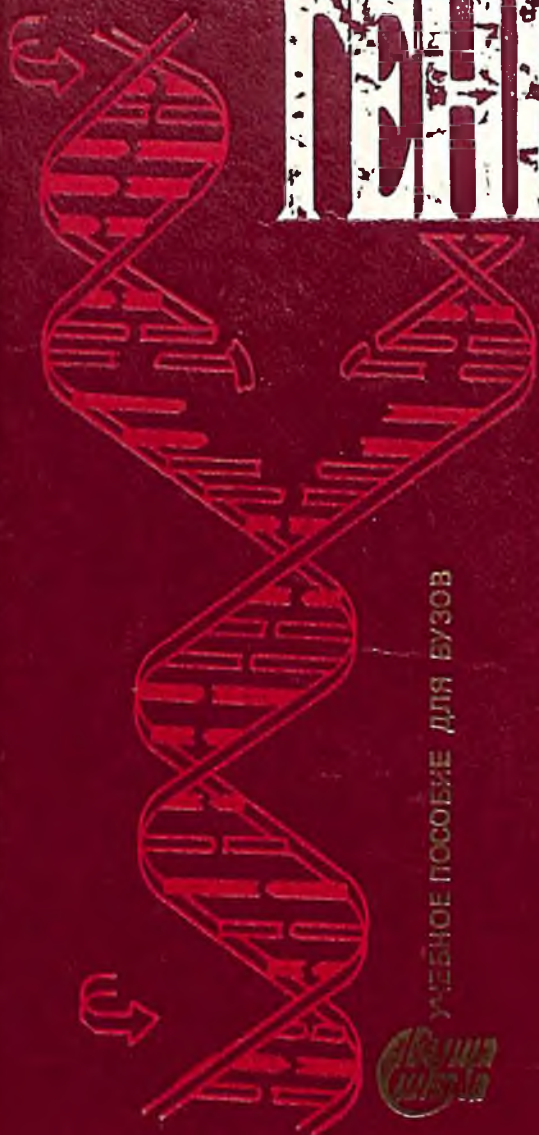


212.6
Б 48

Г. Д. БЕРДЫШЕВ
И. Ф. КРИБОРУЧКО

МОЛЕКУЛЯРНАЯ

БИОФИЗИКА



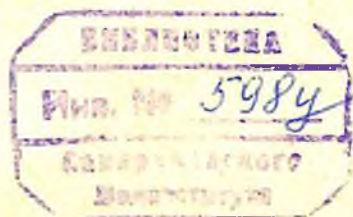
УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВУЗОВ



Г. Д. БЕРДЫШЕВ
И. Ф. КРИВОРУЧКО

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Допущено Главным управлением подготовки
и использования медицинских кадров
Министерства здравоохранения СССР
в качестве учебного пособия
для студентов медицинских институтов



КИЕВ
«ВЫЩА ШКОЛА»
1990

ББК 52.5я73
Б48

УДК 575+61(07)

Рецензенты: акад. АМН СССР, проф. *Е. А. Вагнер* (Пермский медицинский институт) и д-р биол. наук, проф. *С. В. Жукова* (Харьковский медицинский институт)

Редакция литературы по биологии и географии
Редактор *В. М. Ольхович*

Бердышев Г. Д., Криворучко И. Ф.

Б48 Медицинская генетика: Учеб. пособие.— К.: Выща шк., 1990.— 336 с.: ил.
ISBN 5-11-002419-7.

В учебном пособии описаны основные методы исследования в антропогенетике и медицинской генетике, клиника разнообразных наследственных заболеваний, методы их диагностики, лечения и профилактики, в том числе с использованием методов генной инженерии.

Для студентов медицинских институтов, может быть использовано студентами биологических факультетов университетов, изучающих курс генетики человека.

410700000—231
Б —————
M211(04)—90

БЗ—18—17—90

ББК 52.5я73

ISBN 5-11-002419-7

© Г. Д. Бердышев,
И. Ф. Криворучко, 1990

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря значительным достижениям микробиологии, биохимии и эпидемиологии в нашей стране значительно изменилась структура заболеваний населения. Ликвидированы или почти исчезли тяжелые инфекционные заболевания (оспа, чума, холера, трахома, полиомиелит, малярия). Сведены к минимуму кишечные инфекции.

Улучшение благосостояния населения способствовало ликвидации авитаминозов, уменьшению детской смертности (хотя она у нас еще в некоторых регионах достаточно велика), увеличению средней продолжительности жизни людей. Это привело к уменьшению удельного веса заболеваний, вызванных экзогенными факторами, и к увеличению относительного числа заболеваний, в основе которых лежит повреждение наследственного аппарата клеток, т. е. наследственных заболеваний. В последние годы установлено также, что в возникновении и течении многих ненаследственных заболеваний существенную роль играет наследственность. Возникло общее учение о болезни, названное генной патологией. Становится ясным, что дальнейшие успехи медицинской науки должны базироваться на внедрении тонких биохимических, иммунологических и генетических исследований.

Медицинская генетика обогатилась новыми высокоинформативными методами исследования. Если в предыдущие годы генетические исследования человека проводились на основании изучения родословных, динамики отдельных популяций, близнецов, то в настоящее время разработаны биохимические методы тонкого исследования генов и хромосом, иммунологических свойств различных клеток и тканей, на основании которых ряд наследственных заболеваний можно диагностировать уже внутриутробно. Раскрыта сущность ряда наследственных

заболеваний, природа которых раньше не была известна. На основании этого разработаны методы патогенетической терапии ряда заболеваний, которые раньше считались неизлечимыми. Формируется генотерапия, которая позволит уже в недалеком будущем заменять дефектные гены нормальными и тем самым излечивать моногенные заболевания, т. е. наследственные болезни, вызванные повреждением одного единственного гена. Медицинская генетика стала важнейшим разделом современной теоретической и практической медицины.

Учитывая вышесказанное, каждому врачу и многим биологам необходимы знания законов наследственности человека, методов генетических исследований в антропогенетике, достижений в области диагностики и лечения ряда заболеваний. Без знания наследственных заболеваний невозможно себе представить современного врача. Знакомство с основными принципами генетики человека и медицинской генетики необходимо также многим выпускникам университетов, работающим в различных областях биологии.

В предлагаемой книге изложены данные о материальных основах наследственности человека, механизмах развития наследственных заболеваний, о методах генетических исследований, как классических, так и современных, которые позволяют изучать течение наследственных заболеваний, проводить их диагностику и профилактику. Кратко описана также клиника основных наследственных заболеваний многих органов и систем человеческого организма, рассказывается об основных принципах лечения и профилактики наследственных заболеваний.

Книга написана на основании анализа современной литературы по общей и медицинской генетике, опыта преподавания медицинской генетики в Пермском и Киевском медицинских институтах и на биологическом факультете Киевского университета, а также собственных клинических наблюдений авторов. В ней отражены основные вопросы существующих программ по антропогенетике и медицинской генетике для медицинских институтов и университетов.

Глава 1

МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Все известные виды живых существ на Земле, в том числе и человек, на протяжении ряда поколений сохраняют постоянство своих видовых признаков, хотя каждый индивид имеет свои, только ему присущие особенности. Это поразительное свойство стабильности организма обусловлено наследственностью — способностью родителей передавать свои анатомические и физиологические особенности потомкам.

Наследственность человека весьма стабильна. Человек мало изменился физически на протяжении последних 30—40 тысячелетий. Возникающие же изредка изменения наследственности обычно закрепляются, т. е. передаются последующим поколениям, что и служит основой возникновения наследственных заболеваний.

Наследственность определяется всеми структурами клетки, этой первичной морфологической единицы жизни. Основная масса наследственной информации у человека хранится в хромосомах ядра и передается с ними дочерним клеткам при делении (ядерная, хромосомная наследственность). Небольшая часть наследственной информации заключена в митохондриях и в так называемых плазмагенах, которые содержатся в цитоплазме и передаются по материнской линии, т. е. через яйцеклетки, богатые цитоплазмой (в зрелых сперматозоидах цитоплазмы крайне мало, поэтому передачей митохондрий по отцовской линии обычно пренебрегают).

Распределение хромосом происходит по-разному при делении соматических клеток и клеток половых (вернее, их предшественников). Перед делением соматических клеток ДНК хромосом удваивается (в каждой хромосоме получается как бы четверной $4n$ — набор ДНК), и в результате дочерние клетки получают такой же двойной ($2n$) набор хромосом, какой был в материнской клетке.

Нормальное деление соматических клеток называется *митозом*. В нем различают несколько фаз. В покаящейся фазе клетки (интерфазе) хромосомы не видны, но в процессе синтеза ДНК количество генов в них удваивается, становится равным $4n$. В митозе хромосомы становятся компактными и заметными при окраске клетки ядерными красителями. Первая фаза митоза называется профазой. На этой стадии хромосомы находятся в виде длинных двойных нитей, со все увеличивающимся количеством спирализованных участков хроматид, которые скреплены центромерой. Следующая стадия называется метафазой. На этой стадии хромосомы плотно спирализованы, образуют индивидуализированные структуры, хорошо видимые при окраске в световой микроскоп и удобные для изучения. В дальнейшем, на стадии анафазы оболочка ядра растворяется. Хромосомы располагаются в клетке в экваториальной плоскости. На их концах хроматиды несколько расходятся, но удерживаются вместе центромерой, прикрепленной к особым нитям ахромативного веретена. Затем хроматиды каждой хромосомы делятся (в них уже восстановленное нормальное диплоидное количество ДНК), хромосомы расходятся к противоположным полюсам клетки. Так в дочерних клетках образуется двойной набор ($2n$) хромосом с нормальным содержанием ДНК в каждой хромосоме.

Вслед за расхождением хромосом начинается деление цитоплазмы и оболочки клетки. В дальнейшем ядерные оболочки образуются вокруг обеих групп хромосом, которые расходятся к противоположным полюсам клетки. Эта стадия называется телофазой. На этой стадии хромосомы декомпактизируются, происходит обратная деспирализация их структуры. Деление цитоплазмы заканчивается, образуются оболочки двух дочерних клеток, которые переходят в стадию покоя. На этой стадии хромосомы в световой микроскоп уже не видны.

Деление половых клеток происходит по-другому. Оно называется редуccionным, или мейозом. При нем количество хромосом в гаметах уменьшается в два раза. Мейоз — это два последовательных деления клеток при одном делении хромосом. В нем различают те же четыре фазы, что и в митозе, но первая стадия первого деления (профаза) длиннее, чем профаза митоза. В ней различают четыре стадии, которые отражают форму и поведение хромосом. На первой стадии хроматиды каждой хро-

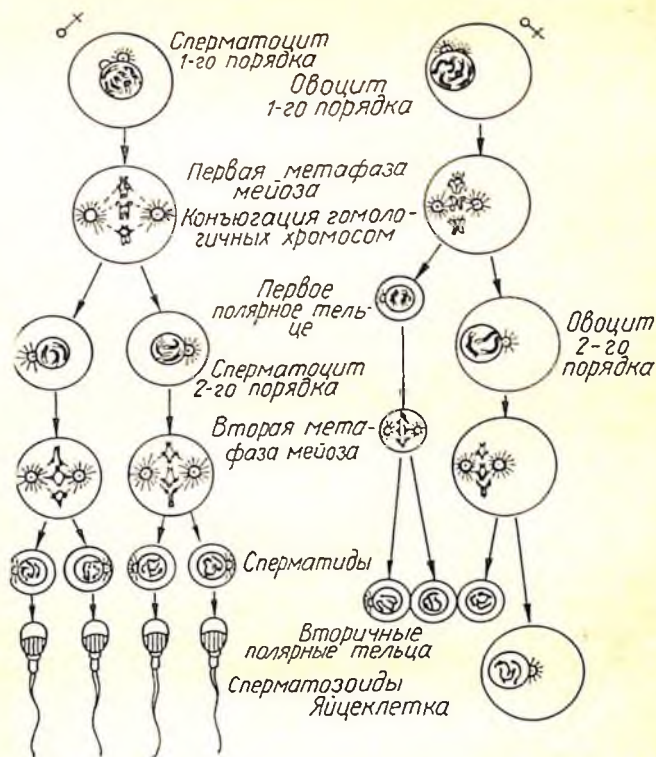


Рис. 1. Схема образования половых клеток (по А. Мюнтцигу, 1967)

мосомы не разделены, как при митозе, а плотно прилегают одна к другой в виде тонкой нити (лептонема). В дальнейшем наступает тесное сближение двух гомологичных хромосом отцовского и материнского происхождения (зигонема). При этом происходят перекресты между хроматидами отцовской и материнской хромосом (кроссинговер) и обмен целыми блоками между хроматидами гомологичных хромосом. Затем происходят укорочение и утолщение этих объединенных хромосом и образование двойных хромосом с одним центромером (бивалента). В ней находятся четыре хроматиды, плотно прилегающие одна к другой. Дальше происходит деление центромера на две части, которые отходят к противоположным полюсам клетки, увлекая за собой по половине биваленты, т. е. по 23 хромосомы. Но это расхож-

деление происходит случайно. В одну клетку пойдет отцовская хромосома одной биваленты и материнская другой, т. е. тоже происходит перемешивание отцовского и материнского генетического материала. Эта стадия называется диплономией. Метафаза, анафаза и телофаза в дальнейшем происходят также, как и при митозе. В результате первого деления в мужском организме образуется сперматоцит II порядка. При втором делении, которое не отличается от митоза, происходят удвоение хромосом и образование сперматид, которые созревают и превращаются в сперматозоиды. Таким образом из одного сперматоцита I порядка образуется четыре сперматозоида с гаплоидным набором хромосом (23 хромосомы, рис. 1).

Женские половые клетки образуются несколько иначе. Первое редукционное деление происходит еще в эмбрионе 3—6 месяцев. В яичнике девочки еще внутриутробно закладывается до 400 000 овоцитов I порядка на первой стадии мейотического деления (профаза). Хромосомы каждой пары конъюгируют между собой, образуя хиазмы, и дальнейшее их деление прекращается. С наступлением половой зрелости происходит дальнейшее созревание овоцита I порядка — каждый месяц одного вплоть до наступления менопаузы. Из овоцита I порядка образуется овоцит II порядка с большим количеством цитоплазмы и полярное тельце, в котором цитоплазмы очень мало. Из овоцита II порядка образуется яйцеклетка с большим количеством цитоплазмы и второе полярное тельце. Первое полярное тельце, в свою очередь, делится на два. Таким образом из одного овоцита I порядка образуется одна яйцеклетка и три полярных тельца. Последние из-за малого количества цитоплазмы нежизнеспособны и вскоре отмирают. Но бывают случаи, что и полярное тельце имеет достаточный запас цитоплазмы и может быть оплодотворено. Это один из возможных механизмов происхождения двуяйцевых близнецов.

Таким образом, в результате редукционного деления половые клетки (гаметы) получают одинарный (гаплоидный) набор хромосом. При оплодотворении (образовании зиготы) диплоидный набор хромосом в соматических клетках восстанавливается. Кроссинговер и независимое расхождение хромосом биваленты при делении создают разнообразие гамет, хотя набор отцовского и материнского генетического материала суммарно сохраняется. Это положение очень важно помнить для уясне-

ния генотипической индивидуальности каждого человека. Вот почему дети одних и тех же родителей не бывают генетически одинаковыми (за исключением одноййцевых близнецов).

Из-за большого количества хромосом в клетках организма человека и несовершенства методов исследования изучение их было затруднено вплоть до 1956 г., когда шведские ученые Д. Тийо и А. Леван разработали методику исследования хромосом в культуре фибробластов легких человеческих эмбрионов и установили, что в соматических клетках человеческого организма содержится 46 хромосом. Эти данные были подтверждены другими учеными. В настоящее время твердо установлено, что кариотип человека, т. е. набор хромосом в соматических клетках, состоит из 46 хромосом. 46 хромосом соматических клеток представлены 23 гомологичными парами, по две хромосомы в каждой паре (диплоидный набор — $2n$). В половых клетках содержится 23 хромосомы (гаплоидный набор — n). 22 пары хромосом диплоидного набора у мужчин и женщин по форме одинаковы, они называются аутосомами (А). Хромосомы 23-й пары у мужчин и женщин разные. Они называются половыми хромосомами, или гетеросомами, или гоносомами. У женщин половые хромосомы представлены двумя X-хромосомами, а у мужчин — одной X-хромосомой и одной Y-хромосомой меньшего размера. Таким образом, формула женского кариотипа 46АХХ, а мужского — 46АХУ.

При оплодотворении яйцеклетки спермием, несущим половую X-хромосому, образуется зигота, из которой развиваются эмбрион и плод женского пола (ХХ). При оплодотворении яйцеклетки спермием, несущим половую Y-хромосому, развивается плод мужского пола (ХУ) (рис. 2).

В настоящее время хромосомы чаще всего исследуют в делящихся лимфоцитах периферической крови. После окраски делящихся клеток ядерными красителями на стадии метафазы в них можно изучать количество и структуру хромосом. Методика исследования хромосом описана в главе 8 «Цитологический метод».

Хромосомы в световом микроскопе представляют собой темные образования, состоящие из двух половинок (хроматид), соединенных центромерой. Если центромера расположена посередине длины хромосомы, то такая хромосома называется метацентрической; если она



Рис. 2. Схема возникновения потомков разных полов

несколько смещена к одному концу, то носит название субметацентрической; если она расположена почти на конце хромосомы, то называется акроцентрической. В настоящее время для удобства изучения хромосом их делят на 7 групп. К I (А) группе относятся 1, 2 и 3-я крупные метацентрические хромосомы. Ко II (Б) группе — 4-я и 5-я крупные субметацентрические хромосомы. К III (С) группе — 6 — 12-я средние субметацентрические аутосомы и половая X-хромосома. К IV (Д) группе — 13, 14, 15-я акроцентрические хромосомы. К V (Е) группе — 16, 17 и 18-я малые субметацентрические хромосомы. К VI (F) группе относятся 19 и 20-я малые метацентрические хромосомы. К VII (g) группе принадлежат 21-я и 22-я малые акроцентрические аутосомы и половая Y-хромосома (рис. 3). Длинное плечо хромосомы обозначается латинской буквой q, а короткое — буквой p (рис. 4).

Кратко рассмотрим химический состав и молекулярное строение хромосом. Хромосомы представляют собой комплекс нуклеиновых кислот с белками, углеводными компонентами, липидами и следами металлов. Известны два класса нуклеиновых кислот — дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК). Строение ДНК расшифровано английским ученым Ф. Кри-



Рис. 3. Набор хромосом соматических клеток мужчины

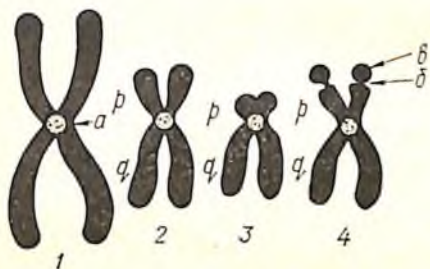


Рис. 4. Типы хромосом человека в метафазе:

1 — метанцентрическая; 2 — субметанцентрическая; 3 — акроцентрическая; 4 — акроцентрическая с сателлитом. Обозначения на хромосоме: *a* — центромера (первичная перетяжка); *b* — ножка (вторичная перетяжка); *q* — длинное плечо; *p* — короткое плечо

ком и американским Дж. Уотсоном в 1953 г. Они же доказали ее генетическое значение. За эти работы они были удостоены Нобелевской премии. Имми была построена объемная модель структуры ДНК. Она представляет собой двойную спираль, напоминающую веревочную лестницу, закрученную вокруг воображаемой оси. Боковыми сторонами этой лестницы являются остатки фосфорной кислоты и сахара дезоксирибозы, а поперечными перекладинами — азотистые основания: два пуриновых (аденин и гуанин) и два пиримидиновых (тимин и цитозин). Расположение их в обеих цепях строго комплементарно. Против пуринового основания аденина одной цепи стоит тимин в другой, а против гуанина — цитозин. Поэтому молярная сумма пуринов равна сумме пиримидинов: $A + G = T + C$, $AG/TC = 1$. Остатки молекулы фосфорной кислоты, сахара дезоксирибозы и азотистого основания, соединенные вместе, составляют нуклеотид. Молекула ДНК в ядре клеток многих животных состоит из миллионов нуклеотидов (рис. 5), у человека — из 3 миллиардов.

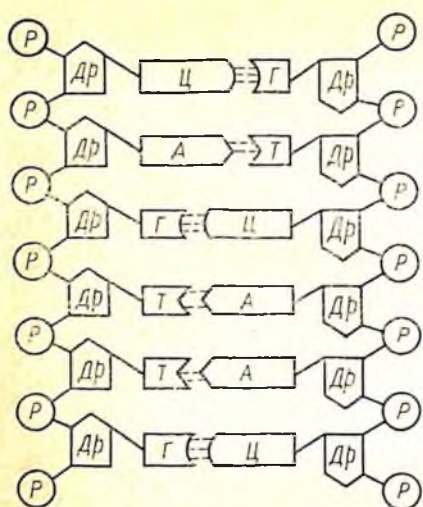


Рис. 5. Схема строения отрезка ДНК длиной шесть нуклеотидов



Рис. 6. Репликация ДНК. Азотистые основания

В делящихся клетках ДНК в особый период (S) интерфазы способна к редупликации. В так называемой репликационной вилке она разделяется, образуя две одноцепотчатые нити. При этом оголяются азотистые основания. В цитоплазме ядра (нуклеоплазме) всегда имеются свободные нуклеотиды. При помощи водородных связей под действием ферментного комплекса они комплементарно подстраиваются к азотистым основаниям этих однотяжевых нитей ДНК, образуя вначале фрагменты, а затем и две двуспиральные нити ДНК, совершенно похожие на материнскую ДНК. Этим обеспечивается постоянство идентичности генетической информации в потомстве одной делящейся клетки. Процесс удвоения нитей ДНК в ядре еще называют репликацией, или синтезом ДНК. Благодаря репликации происходит удвоение хромосом при делении клетки (рис. 6).

У высших организмов ДНК в клетках в свободном виде не встречается — она связана с белками.

Комплекс ДНК с белком называется дезоксирибонуклеопротеидом (ДНП). Название (ДНП) определяется белком: если в его состав входят гистоны, он называется нуклеогистоном, если протамин — нуклеопротамином. Термином «хроматин» обозначается комплекс ДНК с белками, в который входят еще и другие компоненты (РНК, липиды, полисахариды и т. п.). ДНК в ядре эукариот находится в составе хроматина, из которого построены хромосомы.

Согласно представлениям некоторых ученых, хромосома высших организмов состоит из двух хроматид, каждая хроматида построена из пары взаимозакрученных полухроматид. Полухроматида состоит из двух фибрилл диаметром до 1000 нм каждая, а каждая фибрилла является результатом спаривания двух дезоксирибонуклеопротеидных тяжей диаметром 350—400 нм. Один такой тяж является предельной единицей спирали ДНП, состоящей из нуклеосом — одной молекулы ДНК, ассоциированной особым образом с четырьмя парами молекул гистонов. Изобразим такое представление о строении хромосомы в виде схемы:

Хромосома = две хроматиды.

Хроматида = две полухроматиды.

Полухроматида = две фибриллы диаметром 1000 нм.

Фибрилла = два дезоксирибонуклеопротеидных тяжа диаметром 400 нм.

Тяж ДНП = суперспираль нуклеосомной нити, состоящей из молекулы ДНК диаметром 20Å + белок (гистоны и негистоновые белки).

В хромосоме различают генетически активные (эухроматин) и неактивные (гетерохроматин) участки, которые соответствуют по-разному спирализованным участкам ДНП. В период интерфазы ДНК находится в ядре. Однако она определяет строение белков, синтез которых происходит в цитоплазме клетки на рибосомах. Это достигается тем, что на молекуле ядерной ДНК образуется молекула информационной, или матричной, рибонуклеиновой кислоты (иРНК), которая выходит из ядра в цитоплазму. Информационная РНК является матрицей для синтеза полипептидных цепей белковых молекул в рибосоме цитоплазмы. Образование информационной РНК на молекулах ДНК называется прямой транскрипцией

и осуществляется с помощью особого фермента РНК-полимеразы. Другие разновидности этого фермента катализируют у человека синтез рибосомальной (рРНК) и транспортной (тРНК) рибонуклеиновых кислот. Этот синтез также происходит на ядерной ДНК. Информационная РНК — это одностежковая спираль. Ее структура состоит из остатков фосфорной кислоты, сахара рибозы и азотистых оснований аденина, гуанина, цитозина и урацила. Порядок расположения этих азотистых оснований в иРНК комплементарен расположению азотистых оснований в ДНК, только вместо тимина, который в ДНК комплементарный аденину, здесь находится урацил. Предшественник иРНК соединяется с особыми белками информиферами и образует частицу, называемую информифером. Уже в ядре происходит созревание (процессинг) иРНК, которое заключается в разрезании этого предшественника на фрагменты — экзоны и интроны. Затем интроны удаляются, а экзоны сшиваются (процесс их сшивания называется сплайсингом). Образовавшаяся таким образом укороченная иРНК метилирует свои начальные нуклеотиды — образуется кеп-структура (шапочка). К другому концу ее присоединяется хвост из примерно двухсот остатков адениловой кислоты (поли-А), и зрелая мРНК в цитоплазме образует комплекс с особыми белками, а затем попадает в рибосомы, где на ней и происходит сборка полипептидов из аминокислот. Порядок расположения аминокислот в полипептиде определяется порядком нуклеотидов в иРНК, т. е. реализуется формула ДНК → РНК → белок. Каждая аминокислота кодируется тремя нуклеотидами иРНК, которые называются кодоном. Из четырех азотистых оснований возможны 64 комбинации по 3 (4^3) = 64 триплета, или кодона. Аминокислот, из которых построены клеточные белки, всего 20. Поэтому некоторые аминокислоты кодируются не одним кодоном, а двумя, тремя и более (до шести). Способ перехода от информации, записанной в иРНК, к информации, содержащейся в белках, называется генетическим кодом. Он был полностью расшифрован к 1964 г. М. Ниренбергом и Дж. Маттэи.

В настоящее время известно назначение всех 64 кодонов (рис. 7).

Биосинтез белка, в котором происходит перенос информации с иРНК на полипептид, называется трансляцией. Цепь полипептида свертывается в α -или β -спираль,

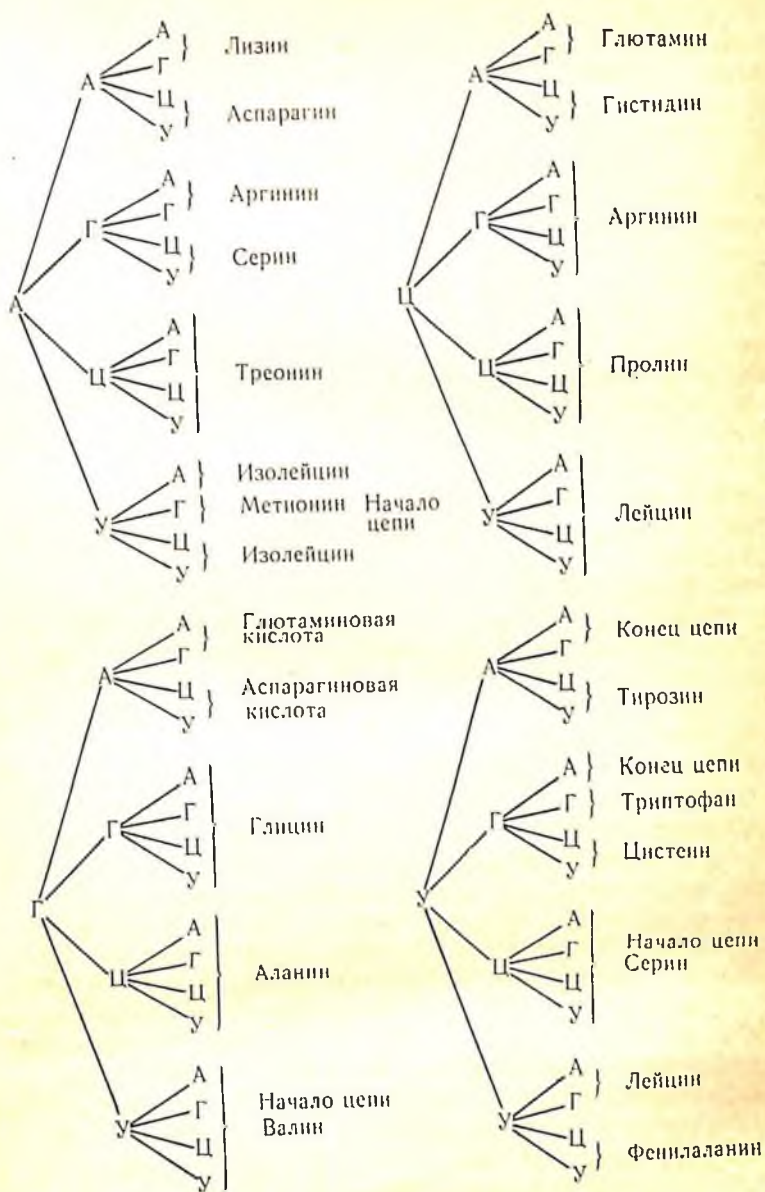


Рис. 7. Генетический код (по В. Ленду, 1984)

а затем в глобулу (глобулярные белки) или фибриллу (фибриллярные белки). Эти белки также подвергаются химической модификации, пока не образуются зрелые белки. Первичная структура белка детерминируется своим геном, а вторичная и третичная в конечном счете определяются расположением аминокислот в полипептидной цепи. Порядок их расположения определяется порядком расположения кодонов в иРНК, а порядок расположения нуклеотидов иРНК — порядком расположения нуклеотидов в ДНК (говорят, что поток наследственной информации идет от ДНК через иРНК к белку). Это основной принцип современной биологии. Существует и обратный поток информации от РНК к ДНК (он реализуется в процессе обратной транскрипции): ДНК \rightleftharpoons РНК \rightarrow белок. Обратная трансляция постулирована, но не доказана.

Участок ДНК, определяющий синтез РНК, а в последующем — синтез соответствующего полипептида, является структурной единицей наследственности, т. е. геном. В диплоидных организмах хромосомы представлены парами генов, определяющих тот или иной признак, два. Называются они аллелями. При идентичности аллелей говорят о гомозиготности, а при их различии — о гетерозиготности.

Аминокислоты к иРНК на рибосомы подходят не сами, а их «подвозит» особый вид РНК, так называемая транспортная РНК. Для каждой из 20 аминокислот существует одна или несколько транспортных РНК.

Структура ДНК в ядре очень стабильна, благодаря чему достигается стабильность признаков вида. Наследственные изменения в молекуле ДНК (мутации) обычно закрепляются в потомстве. Благодаря им и кроссинговеру возникает материал для эволюции.

Изменчивость генов. Различают изменчивость трех видов: модификационную, комбинативную и мутационную.

Известно, что наследственная информация проявляется у каждого развивающегося организма не полностью, а лишь частично. Отклонения в признаках у генетически однородных организмов называются модификациями, а изменчивость, вызывающая их, — модификационной. Эта изменчивость обусловлена только влиянием условий среды, в которой живут организмы. Следовательно, для получения у организмов какой-либо определенной модификации необходимо поместить их в определенные условия

среды. В других условиях среды модификационные признаки будут иными.

Модификационная изменчивость — это не наследственная изменчивость, хотя она обусловлена наследственными факторами, взаимодействующими с условиями среды. Наследуется способность к модификации, а не сама модификация.

При модификационной изменчивости генотипы остаются прежними, а изменение признаков обусловлено влиянием условий существования организма на процессы, ведущие к формированию признаков (т. е. на этапы: ДНК → РНК → белок → ферментативная реакция → признак).

Другой тип изменчивости — комбинативная изменчивость, т. е. сочетание признаков разных родителей в одном организме потомка. Такая изменчивость обусловлена различной комбинацией генов, формирующих данные признаки. Сами гены при том не изменяются, но генотипы (совокупность всех генов организма) у родителей и потомков различны.

Изменение химического строения ДНК может проявиться в виде мутаций. К мутациям относятся и различного рода перемещения генов в хромосоме относительно друг друга (хромосомные перестройки).

Мутации, возникшие естественным путем, называют спонтанными (самопроизвольными). Если же мутацию вызвали искусственно при воздействии какого-либо агента (мутагена), такую мутацию называют индуцированной. Мутации соматических клеток называют соматическими, половых — генеративными. Соматические мутации могут быть результатом изменений генов, унаследованных через половые клетки (гаметы). В этом случае они называются гаметогенными. Гаметогенные мутации, как и соматические, вносят определенный вклад в процессы старения организма.

Спонтанные мутации гена — явление редкое. Различные гены способны самопроизвольно мутировать с разной частотой. Иными словами, разные гены обладают различной спонтанной мутабельностью.

Наиболее мутабельные гены мутируют с частотой около 10^{-5} на одно поколение (табл. 1). Минимальная частота спонтанных мутаций генов 10^{-7} . Молекула ДНК может измениться либо в результате непосредственного взаимодействия с каким-либо фактором среды, либо в



Т а б л и ц а 1. Частота мутаций у человека

Заблевание	Место наблюдения	Частота мутации	Число мутантных генов на 1 млн. гамет	Исследователь
Эпидлоя	Англия	$4; 8 \times 10^{-6}$	4—8	Gunter, Penrose, 1935, Penrose, 1936—1949
Хондродистрофия	Дания, Швеция	$4,2 \times 10^{-5}$ 7×10^{-5}	42 70	Morch, 1941; Book, 1952
Ядерная аномалия	Центральная Европа	(1×10^{-4}) $2,7 \times 10^{-5}$	(100) 27	Patan, Nachtshein, 1953
Пельгера Недоразвитие радужки (аниридия)	Дания	$1,2 \times 10^{-5}$	12	Mollenbach, 1947
Ретинобластома	Лондон, штат Минчиган (США)	$1,4 \times 10^{-5}$ $2,3 \times 10^{-5}$	14 23	Philip, Sorsby, 1951; Neel, Falls, 1951
Талассемия	о. Сицилия, Италия	4×10^{-4}	400	Neel, 1950
Серповидноклеточная анемия	Северная Африка	1×10^{-2}	10 000	Neel, 1950
Альбинизм	Япония	$2,8 \times 10^{-5}$	28	Neel Cump., 1949
Ихтиоз	Япония	$1,1 \times 10^{-5}$	11	»
Буллезный эпидермолиз	Швеция	5×10^{-5}	50	Book, 1952
Микрофтальм, анофтальм	Швеция	$1,2 \times 10^{-5}$	10—20	Sjorgen, Larsson, 1949
Общая цветотая слепота	Япония	$2,8 \times 10^{-5}$	28	Neel Cump., 1949
Детская амовратическая идиотия	Япония	$1,1 \times 10^{-5}$	11	Neel Cump., 1949
Миотония	Швеция	2×10^{-5}	29	Book, 1952
Фиброз поджелудочной железы	Штат Миннесота (США)	$0,7—1 \times 10^{-4}$	7—10	Goodman, Reed, 1952
Гемофилия	Англия, Дания	2×10^{-5} $3,2 \times 10^{-5}$	20 32	Haldane, 1935 1948; Andrea, 1943

Заболевание	Место наблюдения	Частота мутации	Число мутантных генов на 1 млн. гамет	Исследователь
Прогрессирующая мышечная дистрофия	штат Юта (США), Северная Ирландия	1×10^{-4} $4,54-6,47 \times 10^{-5}$	100 45-65	Stephens, Tyler, 1951; Stevenson, 1953

результате ошибочной редупликации. Но и то изменение, которое возможно в результате непосредственного действия на молекулу ДНК какого-либо внешнего фактора, лишь в том случае проявится как мутация, если оно повлияет на точность редупликации молекулы ДНК и дочерние молекулы окажутся измененными по сравнению с материнской.

Точность процесса редупликации обусловлена возможностью образования водородных связей между определенными основаниями: аденином и тиминном, гуанином и цитозинном. Водородные связи образуются между участками молекул, обладающими повышенной электронной плотностью (например, атомами азота или кислорода), и такими участками молекул, где атом водорода связан полярной связью (например, гидроксильная группа, аминогруппа). Малейшее изменение основания ДНК, вызывающее перестановку таких участков в его молекуле, приведет к нарушению оснований, а следовательно, и к нарушениям точного воспроизведения молекулы ДНК.

Механизмы первичных повреждений гена зависят в первую очередь от специфичности мутагенного агента.

Алкилирующие мутагены (этиленмин, диэтилсульфат и др.) способны присоединяться к азотистому основанию ДНК (алкилировать основание), в результате чего основание может изменить свою структуру и даже оторваться от нити ДНК. Мутагенный эффект азотистой кислоты, видимо, обусловлен дезаминированием аденина, гуанина и цитозина, что приводит к неправильному спариванию оснований в процессе синтеза и т. д. Ультрафиолетовые лучи активизируют пиримидиновые основания, что приводит к образованию димеров тимина. Ионизирующие излучения вызывают разрыв химических связей ДНК, изменение строения компонентов нуклеиновых кислот.

Изменения в тех молекулах ДНК, которые в организме не функционируют, а репрессированы, видимо, представляют резерв для дальнейшей эволюции, тоже могут не приводить к изменению признаков. Активация одной из таких молекул ДНК, по всей вероятности, происходит лишь тогда, когда после длительной эволюции она становится способной определять строение функционирующей белковой молекулы. Лишь после этого возникшие изменения структуры гена могут влиять на выражение определенного признака.

Каждая хромосома — это огромная молекула ДНК в соединении с белками, липидными комплексами и др. Геном человека состоит из $2,9 \times 10^9$ пар нуклеотидов. Белок среднего размера кодируется иРНК длиной около 1800 нуклеотидов. Тогда максимальное число белков человеческого организма определяется величиной 110 000.

Кроме наследственной информации, заложенной в хромосомах ядра, существует и цитоплазматическая наследственность. У человека она представлена в ДНК митохондрий. Установлено, что ДНК митохондрий содержит 16 569 нуклеотидов, которые кодируют аминокислоты, как и нуклеотиды хромосом ядра, но здесь есть некоторое отличие. Так, триплет АУА вместо лейцина в универсальном коде кодирует метионин. Триплеты АГА и АГГ являются сигналами терминации трансляции, а не кодируют аргинин. Инициация трансляции в митохондриях происходит как на АУГ, так и на АУА и АУУ кодонах. В митохондриальных генах нет интронов. В них содержится информация о структуре 13 белков. Из них 3 входят в состав субъединиц цитохром — оксидазы, митохондриальной АТФ-азы. В митохондриях расположены гены, которые могут вызывать такие заболевания, как атрофия зрительных нервов Лебера, миоклонус — эпилепсия, митохондриальная эпилепсия, идиопатическая кардиопатия, молочнокислый ацидоз. Возрастающая недостаточность АТФ у этих больных приводит к постепенному изменению в различных тканях организма (кора и базальные ганглии головного мозга, мускулатура сердца и гладкие мышечные волокна).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Наследственные болезни возникают вследствие изменения наследственного аппарата клетки (мутаций), которые вызываются лучевой, тепловой энергией, химическими веществами (в том числе и медикаментозными средствами) и биологическими факторами (вирусы, мигрирующие элементы — транспозоны, живые вакцины, глистные токсины и др.). Ряд мутаций вызывается генетическими рекомбинациями (у человека при кроссинговере), несовершенством процессов репарации, возникает в результате ошибок биосинтеза белков и нуклеиновых кислот.

Мутации затрагивают как соматические, так и половые клетки. Различают геномные (изменение геномного набора хромосом), генные (изменение структуры гена) мутации и хромосомные aberrации. Геном человека представлен 23 хромосомами в половых клетках — гаплоидный набор — $1n$, а в соматических клетках 46 хромосомами — диплоидный набор — $2n$. Изменение структуры хромосом или их числа приводит к хромосомным мутациям. Поскольку патогенез наследственных заболеваний во многом определяется характером мутационного изменения, рассмотрим мутации более подробно.

Геномные мутации — это изменение пloidности, обычно увеличение (полиплоидия): триплоидия (у человека 69 хромосом — $3n$), тетраплоидия (92 хромосомы — $4n$) и т. д. В растительном мире полиплоидия — явление нередкое и во многих случаях полезное. Известны полиплоидная кукуруза, пшеница, свекла и другие. Они более продуктивны, чем диплоиды. У человека полиплоидия обычно с жизнью несовместима. При изучении абортусов (абортированных плодов) случаи полиплоидии встречаются не так уж редко. Например, Г. И. Лазюк (1979) описал триплоидного ребенка (69 хромосом — $3n$), который прожил несколько дней. Совместимой с жизнью является гетероплоидная (анеуплоидия) — увеличение или уменьшение не всего набора хромосом, а какой-либо одной хромосомы из данной пары — трисомия или моносомия по той или иной хромосоме. При этом нарушен сбалансированный набор хромосом, что приводит к развитию болезней. Чем больше хромосома, тем больше ин-

формации в ней заложено. Поэтому изменение количества больших хромосом в кариотипе приводит к большим нарушениям в строении и обмене веществ организма, которые обычно с жизнью несовместимы. Такие зиготы не развиваются, или развившийся плод погибает на ранних стадиях развития, что сопровождается спонтанным абортom, или выкидышем. Наиболее изученными и совместимыми с жизнью являются изменения количества половых хромосом и 21-й хромосомы. Однако носители указанных хромосомных изменений имеют много дефектов в фенотипе. Более подробно эти вопросы освещены в главе «Хромосомные болезни».

Хромосомные aberrации — это изменение структуры хромосом: делеция (отрыв части хромосомы), дупликация (удвоение части хромосомы), инверсия (поворот части хромосомы на 180°), транслокация (перемещение части одной хромосомы на другую) и др.

Изучение хромосомных aberrаций стало более доступным после разработки метода дифференциальной окраски хромосом (рис. 8). Хромосомные aberrации, как правило, приводят к менее тяжелым дефектам организма по сравнению с моносомией или трисомией по целой хромосоме.

Так, при делеции короткого плеча у одной из пятой пары хромосом развивается синдром «кошачьего крика» — в результате недоразвития гортани у больного ребенка. При транслокации длинного плеча 22-й хромосомы на девятую развивается хронический миелолейкоз и т. д.

Генные мутации вызываются изменением структуры ДНК. Это приводит к нарушению синтеза полипептидных цепей белковых молекул, структурных, транспортных белков или белков-ферментов. Почти половина наследственных заболеваний — это следствие генных мутаций.

Мутации бывают спонтанные и индуцированные. Спонтанные мутации возникают примерно с частотой 10^{-5} и 10^{-10} на ген в течение 30 лет. Спонтанные мутации имеют большое значение для эволюции, многие из них подхватываются отбором. Индуцированные мутации вызываются лучевой, тепловой и механической энергией, а также химическими веществами, в том числе и медикаментозными средствами, и некоторыми биологическими факторами.

При мутациях возникают разнообразные изменения

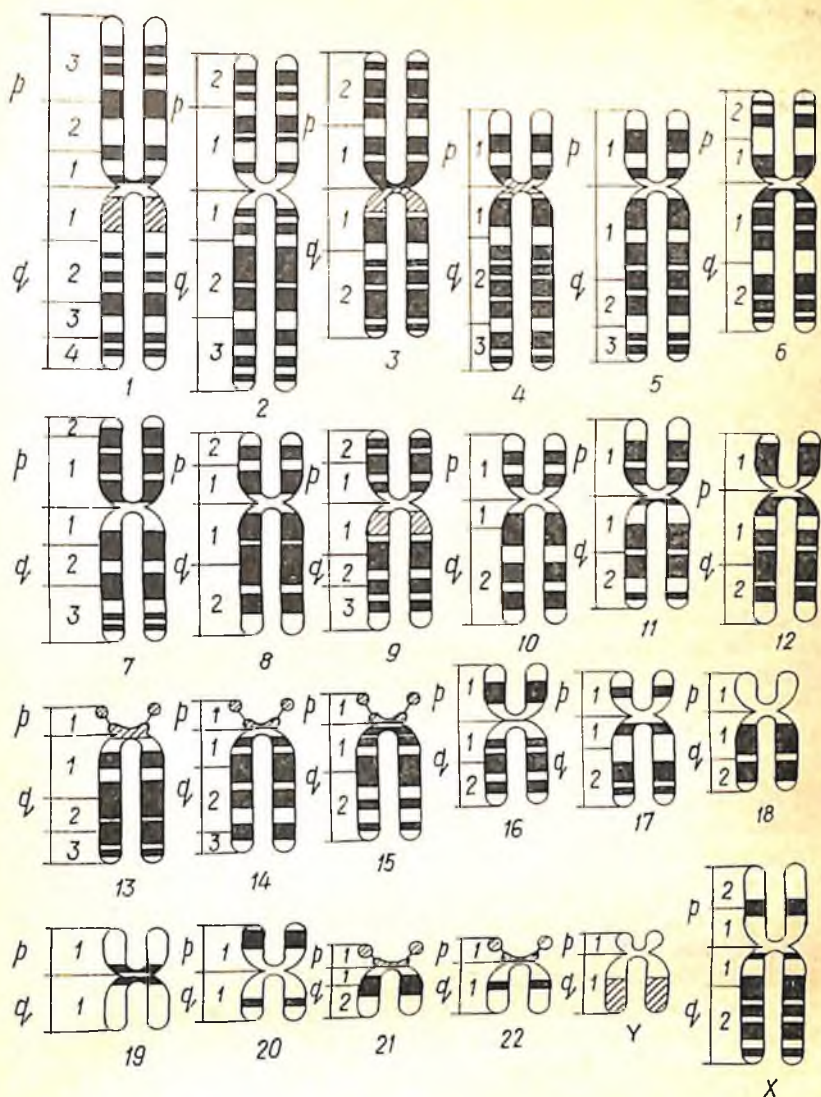


Рис. 8. Дифференциальная окраска хромосом (по А. Захарову, 1985)

молекулы ДНК. Главнейшие из этих изменений таковы:

1. Замена одного аналогичного азотистого основания другим (пуринового — пуриновым, $A \leftrightarrow G$, или пиримидинового пиримидиновым, $T \leftrightarrow C$) называются транзициями. Замена пуринового основания пиримидиновым ($A \leftrightarrow T$,

A ↔ Ц, Г ↔ Т, Г ↔ Ц) называется трансверсией. Такие мутации чаще всего возникают спонтанно.

2. Изменение числа нуклеотидов (вставки новой последовательности в молекулу ДНК, дупликация — удвоение определенного участка молекулы ДНК, делеция — потеря одного или нескольких нуклеотидов). Вставки или делеции приводят к сдвигу последовательности чтения нуклеотидов (сдвиг рамки считывания). Если это касается нуклеотида, то меняется последовательность включения аминокислот в полипептиде. Если внутри гена при этом образуются триплеты-терминаторы, которые не кодируют аминокислот, то происходит обрыв синтеза полипептидной цепи.

3. Инверсии — поворот участка ДНК на 180°.

4. Транслокация — перенос одного участка ДНК на другой.

5. Транспозиция — внедрение в геном разнообразных «прыгающих» генов (транспозонов) или вирусов и вирусоподобных элементов.

6. Мутацию может вызвать химическая модификация азотистого основания (метилование, дезаминирование, гидратация, навешивание винильной группировки, образование пиримидиновых димеров и т. д.), однонитчатый или двунитчатый разрыв ДНК, образование поперечных сшивок ДНК—ДНК, ДНК—РНК, ДНК — белок и некоторые другие изменения структуры ДНК или РНК. Часть из них репарируется, порою еще неизвестным образом. Нерепарируемые же повреждения могут привести к мутациям. Иногда первичное повреждение ДНК возникает в ходе репарации (например, неправильное спаривание азотистых оснований) и, прорываясь сквозь многочисленные уровни антимутационных барьеров клетки и организма, реализуется в мутацию. В клетке имеется несколько защитных систем, препятствующих развитию первичного повреждения ДНК и реализации его в мутацию. Прежде всего это система антиоксидантной защиты, которая снижает концентрацию свободных радикалов в клетке. Сюда входят различные ферменты (каталаза, различные супероксиддисмутазы и т. д.), эндогенные и экзогенные антиоксиданты и антирадикальные соединения и т. п. Эта система антиоксидантной защиты предохраняет генетически важные молекулы от повреждения свободными радикалами и другими химически активными соединениями. После того как первич-

ное повреждение ДНК осуществилось, включаются сложные процессы репарации — фотореактивация, эксцизионная, пострепликационная, SOS-репарация и другие, еще малозученные или совсем неизвестные механизмы восстановления клетки и генетической нуклеиновой кислоты. Если повреждение не устранено, в действие вступает система противонформационной защиты, задача которой — нейтрализовать действие измененной макромолекулы — носителя наследственной информации. В случае прорыва одного барьера на пути реализации первичного повреждения в мутацию задействуются другие механизмы антимутационных барьеров. Назовем некоторые из них. Во-первых, это все механизмы, обеспечивающие надежность биологических систем: дублированность клеточных структур (парность органов, диплоидность хромосом, многократная повторяемость определенных генов и т. д.), наличие обходных метаболических путей, особая организация генетического кода и аппарата синтеза белков (вырожденность кодонов, явление уобблинга и т. п.). Во-вторых, если произошла замена аминокислоты в полипептидной цепи белка, то при этом имеет значение сохранение гидрофильного или гидрофобного характера новой аминокислоты, влияющего на сохранение третичной — глобулярной — структуры белковой молекулы. Примерно при 1/3 всех аминокислотных замен (нейтральных или гомологичных) сохраняются пространственная структура глобулярных белков и их биологическая функция — потенциально мутационное первичное повреждение ДНК гасится, нейтрализуется.

Антимутационные барьеры клетки и организма многочисленны и разнообразны, они еще не до конца изучены. Они позволяют человеку жить во враждебном мире мутагенных факторов.

Генные мутации обычно не сопровождаются изменением формы хромосом, поэтому в световом микроскопе их заметить невозможно.

Они проявляются в изменении признаков организма (фенотипа) вследствие синтеза измененных белков ферментов или структурных или регуляторных белков. В результате мутации активность фермента может изменяться — повышаться или понижаться. Степень изменения активности фермента зависит от места мутации в соответствующем гене и величине дефекта. Поэтому в клини-

ческой картине выраженность наследственных заболеваний всегда разная, хотя дефектный ген один и тот же. Кроме того, наблюдается разная выраженность (экспрессивность) нормального и измененного (мутантного) аллеля определенного гена. У человека набор хромосом и соответственно генов диплоидный. Мутации обычно затрагивают один из двух аллелей одного и того же гена. В результате возникает гетерозиготность. Фенотип таких гетерозигот определяется взаимодействием соответствующих аллелей и генетического или эпигенетического поля, создаваемого всеми другими генами во взаимодействии со средой. Молекулярные механизмы некоторых наследственных заболеваний, вызываемых генной мутацией, более или менее уже изучены. Такие наследственные заболевания получили название молекулярных.

Хорошо изученными молекулярными заболеваниями человека являются различные гемоглинопатии и фенилкетонурия. Гемоглинопатии чаще всего являются результатом нарушения структуры и регуляции синтеза глобинов, а фенилкетонурия — структуры одного из ферментов, регулирующих обмен фенилаланина и превращения его через ряд этапов в тирозин и меланин.

Рассмотрим механизмы развития этих заболеваний. Известно, что глобин гемоглинона взрослого здорового человека состоит из 4 полипептидов: двух α -цепей по 141 аминокислотному остатку в каждой цепи и двух β -цепей по 146 аминокислотных остатков в каждой. Всего в гемоглиноне $2(141 + 146) = 574$ аминокислоты. Нормальный гемоглинон обозначается как гемоглинон А (HbA), или $2\alpha 2\beta$ -гемоглинон. Структура всех цепей гемоглинона полностью расшифрована, известна последовательность всех аминокислотных остатков в четырех цепях. В частности, в β -цепи нормального глобина на 6-м месте стоит остаток глютаминовой кислоты. Такой гемоглинон (гемоглинон А) обладает определенными биохимическими и физиологическими свойствами, обеспечивающими быстрое присоединение и отщепление CO_2 и O_2 в тканях и легких. Но если в β -цепи произойдет замена остатка глютаминовой кислоты на остаток валина, то физико-химические свойства гемоглинона резко меняются, как и его способность переносить CO_2 и O_2 . Если замена произойдет в двух β -цепях, то эритроциты, содержащие такой гемоглинон, приобретают форму серпа, и такой ге-

моглоблнн называется серповидно-клеточным. Он обозначается символом HbS ($2\alpha 2\beta$, 6 глю→вал). Меняются его электрофоретическая подвижность, растворимость в восстановленной форме, скорость присоединения и отщепления CO_2 и O_2 , что приводит к развитию тяжелой гемоглобинопатии — серповидно-клеточной анемии. Если замена глутаминовой кислоты произойдет только в одной β -цепи, а во второй останется нормальный остаток этой аминокислоты, то такие эритроциты в обычных условиях будут иметь нормальную форму. Однако в условиях гипоксии (в горах, на самолете и т. д.) они также приобретают форму серпа, могут подвергаться гемолизу, что приводит к тяжелой патологии и даже смерти больного.

Бета-цепь из 146 аминокислотных остатков кодируется 146 триплетами (438 нуклеотидами) иРНК. Глутаминовая кислота кодируется триплетами ГАА или ГАГ, а валин — триплетами ГУА или ГУГ, т. е. происходит замена ГАА на ГУА или ГАГ на ГУГ. Это вызывается только заменой одного нуклеотида, стоящего на 17-м месте в иРНК: А на У (пуринового на пиримидиновый — трансверсия). В ДНК Т заменяется на А. Замена положительно заряженной глутаминовой кислоты на нейтральный валин нейтрализует заряд в молекулах гемоглобина. Он теряет способность равномерно диспергироваться в эритроците, сбивается в кучу и образует нейтральный серповидный кристалл, не способный к участию в нормальном газообмене крови.

При замене остатка глутаминовой кислоты на 6-м месте в β -цепи на лизин возникает гемоглобин С. Лизин кодируется триплетами ААА или ААГ. Замена пуринового нуклеотида на 16-м месте и РНК на пуриновый же нуклеотид — транзиция (например, превращение ГАА в ААА и ГАГ в ААГ). В настоящее время известно более 300 гемоглобинопатий, обусловленных разными изменениями структуры как β -, так α -цепей. Некоторые формы гемоглобинопатий (например, талассемия) вызываются нарушением скорости синтеза α - или β -цепей глобина. Возможны и другие разнообразные варианты изменения структуры ДНК и иРНК. Например, может произойти выпадение нуклеотида без его замены другим нуклеотидом. В таком случае произойдет сдвиг рамки чтения гена. При этом считываемая последовательность триплетов в гене будет иная, структура полипептидной цепи и свойства белка значительно изменятся. Если произойдет

выпадение целого триплета, то в полипептиде не будет хватать одной аминокислоты. Такой белок будет весьма нестабильным, подверженным воздействию протеаз.

Описаны гемоглобины с дефектом одной аминокислоты в β -цепи и даже пяти аминокислотных остатков. По такому принципу, как гемоглобинопатии, развивается большинство молекулярных доминантных наследственных заболеваний. Однако конечные биохимические механизмы их развития еще глубоко не изучены, здесь мы многого не знаем.

Большую группу белков составляют белки-ферменты, регулирующие скорость различных видов обмена веществ. Изменение структуры белка-фермента приводит к энзимопатиям. В настоящее время выделяют несколько групп врожденных энзимопатий в зависимости от того, обмен каких веществ нарушен (аминокислот, белков, углеводов, липидов, пигментов и др.). Пожалуй, лучше всего изучено нарушение обмена аминокислоты фенилаланина, которое вызывает ряд наследственных заболеваний. В норме аминокислота фенилаланина, входящая в состав белков пищевых продуктов, частично поступает на построение собственных белков организма, а частично, под влиянием фермента фенилаланингидроксилазы, превращается в тирозин (рис. 9). Тирозин, в свою очередь, под влиянием фермента тирозиназы частично превращается в тироксин, а остальная его часть через ряд промежуточных продуктов идет на образование меланина, адреналина (норадреналина) и гомогентизиновой кислоты (алькаптона). Последняя через малеилацетатную кислоту разрушается до конечных продуктов обмена CO_2 и H_2O . При дефекте фермента фенилаланингидроксилазы, что наблюдается при фенилкетонурии, фенилаланин не превращается по указанному пути. Во-первых, он накапливается в крови в больших концентрациях (по 0,5—0,6 г/л вместо 0,003—0,04 г/л). В этом случае обмен устремляется по другому пути: фенилаланин превращается в фенилпирувиноградную кислоту, а последняя — в кетокислоты (фенилуксусную, фенилмолочную, фенилацетальдегид). Эти продукты, а также сам фенилаланин оказывают токсическое влияние на мозг ребенка, вследствие чего у детей наблюдаются разной степени дефекты в умственном развитии. Кроме того, высокие концентрации фенилаланина оказывают ингибирующее влияние на ряд ферментных систем, участвующих в

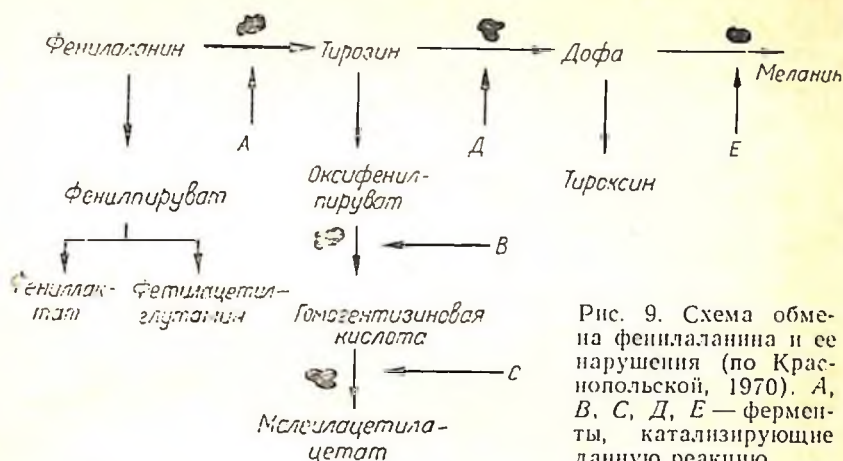


Рис. 9. Схема обмена фенилаланина и ее нарушения (по Краснопольской, 1970). А, В, С, Д, Е — ферменты, катализирующие данную реакцию

превращении других аминокислот. В частности, угнетается превращение триптофана в серотонин, а глутаминовой кислоты — в γ -аминомасляную. Дефицит серотонина приводит к нарастанию умственной отсталости, а дефицит γ -аминомасляной кислоты — к развитию судорожного синдрома, так как последняя в норме является нейромедиатором и выполняет функцию антиконвульсанта.

Из-за нарушения синтеза меланина у таких больных наблюдается слабая пигментация волос и радужки глаз. Нарушение синтеза никотиновой кислоты у этих больных приводит к развитию дерматита. В совокупности все вышеизложенное и определяет клиническую картину фенилкетонурии (умственная отсталость детей, нарушение пигментации, судороги, экземоподобные высыпания и т. д.).

Дефект обмена (генетический блок активного фермента) может произойти и в других звеньях указанной цепи. Так, при нарушении превращения тирозина в тироксин развивается кретинизм, при затруднении образования меланина — альбинизм, при невозможности превращения гомогентизиновой кислоты (алькаптона) в конечные продукты развивается алькаптонурия (рис. 10).

Указанные выше заболевания являются энзимопатиями, так как в основе их развития лежит нарушение синтеза белка — фермента (энзима), участвующего в процессах превращения одних веществ в другие. По такому

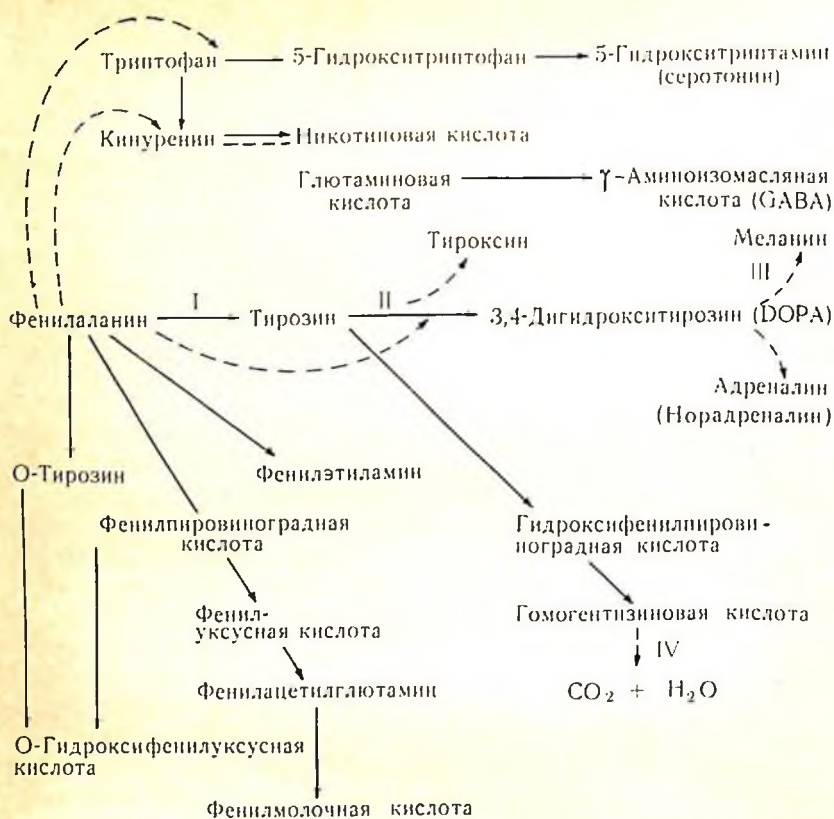


Рис. 10. Нормальный и патологический путь обмена фенилаланина (по К. Д. Краснопольской, 1970). Сплошной линией показаны индуцируемые реакции при фенилкетонурии, пунктирной — репрессруемые

принципу развивается большинство рецессивных наследственных заболеваний.

Многие белки, в том числе и ферменты, состоят из нескольких (по меньшей мере из двух) полипептидов, каждый из которых синтезируется под контролем одного из двух аллельных генов гомологичных хромосом. Для развития выраженных энзимопатий необходимо наличие дефекта в обоих аллельных генах, так как дефект только в одном аллеле может клинически и не проявиться, поскольку при этом один полипептид синтезируется нормальный. Таким образом, энзимопатии — это аутосомно-рецессивные заболевания. Они проявляются только у

гомозигот по патологическому гену. Гетерозиготных же носителей данного патологического гена можно выявить при нагрузках соответствующими химическими веществами или другими методами биохимических исследований.

Некоторые ферменты состоят из нескольких полипептидов, которые кодируются разными генными локусами, причем в разных тканях данный фермент может иметь разные полипептиды. Так образуются изоферменты, которые в разных тканях имеют разную активность. Так, существует несколько изоферментов лактатдегидрогеназы (фермента, который катализирует взаимопревращение пировиноградной кислоты в молочную и обратно), фосфоглюкомутазы, катализирующей взаимопревращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат, несколько ферментов, участвующих в распаде гликогена, и т. д. Так, при болезни Мак-Ардля нарушен гликолиз (распад) мышечного гликогена, а печеночный распадается нормально. При болезнях Герса (V тип гликогеноза по Г. Кори) нарушен гликолиз печеночного гликогена, а мышечный гликоген распадается нормально, хотя в обоих случаях поражаемым ферментом гликолиза является фосфорилаза гликогена.

Разные ферменты могут иметь свой оптимум активности при определенном рН среды и т. д. Этим объясняется разнообразие наследственных нарушений обмена веществ при одной и той же форме энзимопатий.

Известны и другие механизмы развития наследственных молекулярных болезней. При воздействии на клетки организма ультрафиолетовых лучей, ионизирующей радиации или химических веществ в молекуле ДНК может произойти образование связей между двумя азотистыми основаниями (образование димеров тимина и других оснований). В норме указанные нарушения устраняются репаративными системами клетки. При неполноценности репаративных систем указанные димеры не устраняются. Чем больше димеров пирамидинов образуется в клетке, тем менее жизнеспособной она становится, что способствует появлению ряда заболеваний (так называемых болезней репараций ДНК). К таким заболеваниям относятся пигментная ксеродерма, анемия Фанкони, прогерия, синдром Блума, атаксия — телеангиэктазия и др.

Установлено, что ДНК человеческого организма содержит 3 млрд. нуклеотидов. При делении клетки число

ошибок нуклеотидной последовательности достигает 50 тыс. В клетках человеческого организма при температуре 37 °С за день в среднем теряется 20 тыс. азотистых оснований спонтанно. Внешние воздействия увеличивают количество этих потерь.

Так, при ультрафиолетовом облучении возникают изменения в молекуле ДНК в виде образования прочных химических связей между пиримидиновыми основаниями (Т, Ц) одной цепи. При этом нарушаются водородные связи между двумя нитями ДНК и затрудняется репликация цепей.

При облучении рентгеном или γ -лучами происходит разрыв двойной цепи ДНК в основном за счет продуктов радиолиза воды до водорода и гидроксила (H^+ и OH^-). Эти радикалы крайне реакционноспособны.

Химические вещества сами или продукты их превращения прочно связываются с пуриновыми основаниями ДНК (А, Г) и таким образом модифицируют указанные основания. К таким веществам относится и бензпирен, находящийся в табачном дыме сигарет. Другие мутагены ослабляют связи пуриновых оснований с сахаром дезоксирибозой, и они легко теряются.

В норме эти дефекты устраняются репаративными системами. Есть несколько способов репарации. Один из них ферментативный. Фермент эндонуклеаза находит место дефекта и разрезает нить ДНК вблизи него. Экзонуклеаза отрезает этот участок с другой стороны и устраняет его. Образовавшаяся брешь в одной нити двойной спирали с помощью фермента ДНК-полимеразы заполняется нуклеотидами, комплементарными нуклеотидами нетронутой нити. Затем фермент лигаза сшивает вновь синтезированный фрагмент с остальной нитью и целостность двойной нити ДНК восстанавливается.

Если брешь очень большая и репаративная ферментная система не в состоянии исправить дефект, то может вступить другой механизм репарации ДНК.

Молекула ДНК раздваивается на одиночные цепи, и на этих цепях происходит репликация за счет свободных нуклеотидов с помощью ДНК-полимеразы. Однако нуклеотиды могут оказаться не комплементарными, а случайными. Так возникает мутация, которая будет передана последующим дочерним клеткам при их делении.

Чем больше неисправленных дефектов образуется в клетке, тем менее жизнеспособной становится данная

клетка, что ускоряет ее старение и способствует появлению ряда болезней репарации. В процессе репарации могут возникнуть ошибки восстановления. Репарация — мощный источник мутаций в организме.

Глава 3

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АНТРОПОГЕНЕТИКЕ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД +

Генеалогическим методом изучаются закономерности передачи наследственных признаков индивида в ряду последовательных поколений. Этим методом можно получить ценные сведения о характере наследования признаков, если известны предки носителя изучаемого признака в нескольких поколениях по материнской и отцовской линиям и имеется достаточное число потомков в каждом поколении.

Генеалогический метод — важное связывающее звено между теоретической генетикой человека и ее практическим применением. Возможности генеалогического метода возрастают в результате применения более точных совершенных методов анализа фенотипических признаков. Врач-генетик должен стремиться к получению объективных данных и возможно более полному сбору сведений по обеим семейным линиям. Н. П. Бочков (1978) указывает, что усовершенствованные математические методы с использованием электронно-вычислительной техники позволяют решать генеалогическим методом более сложные задачи, чем раньше. Генеалогический анализ осложняется при малодетности семей.

При составлении родословных исходным является лицо, родословная которого изучается. Это лицо называется пробандом, или пропозитом. Это обычно или больной человек, или здоровый, имеющий определенный признак, наследование которого необходимо изучить.

При составлении родословных таблиц пользуются условными обозначениями, предложенными Г. Юстом в 1931 г. (рис. 11). Фигуры родословной располагают горизонтально (или по кругу), в одну строчку по поколениям. Слева каждое поколение обозначается римской

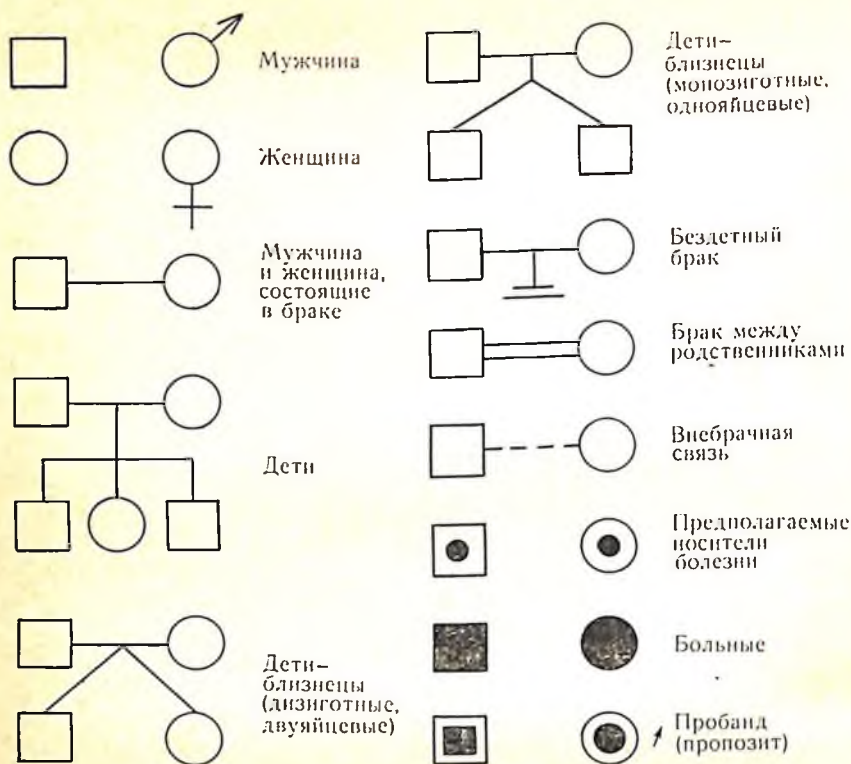


Рис. 11. Условные обозначения при составлении родословных (по Г. Юсту)

цифрой, а индивиды в данном поколении — арабскими. Родословную надо читать, начиная с пробанда. После составления родословной к ней дается письменное приложение — легенда родословной, в которой должны быть представлены: а) данные клинического или неклинического обследования пробанда; б) сведения о результатах личного осмотра родственников пробанда; в) данные о сопоставлении результатов личного осмотра пробанда с данными опроса его родственников; г) данные о родственниках, живущих в других местностях, полученные анкетным способом от обследовавших их местных врачей; д) заключение о типе наследования изучаемой болезни или признака.

На основании генеалогического исследования можно сделать заключение о характере того или иного призна-

ка (наследственный он или нет), о типе наследования (аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном или сцепленном с полом), о зиготности пробанда (гомо- или гетерозиготный по данному признаку), а также о степени пенетрантности и экспрессивности определенного гена.

В генетике существуют понятия априорная вероятность (дается заключение на основании изучения родословных пробанда и исследования его фенотипа, но без учета данных осмотра детей) и апостериорная вероятность (учитываются данные априорной вероятности и данные осмотра детей пробанда). Генеалогический метод на первый взгляд кажется простым, однако, чтобы избежать ошибок, необходимо скрупулезное обследование пробанда, и прежде всего определение типа наследования. Поскольку большинство заболеваний гетерогенные и они могут иметь разные типы наследования, то при одинаковых клинических проявлениях прогноз потомства может быть разный.

Мы уже говорили о том, что гены, расположенные в одном и том же локусе двух гомологичных хромосом и определяющие один и тот же признак, называются аллелями. Так как в диплоидном организме гомологичных хромосом две, то и аллеля здесь два. При трисомии аллелей три. Но в популяции диплоидных организмов может быть несколько аллелей одного и того же гена. Например, группы крови системы АВ0 определяются тремя аллелями гена I, а локус для этих аллелей только один, поэтому в популяции людей возможны различные их комбинации $I^0, I^0; I^A, I^0; I^A, I^A; I^B, I^0; I^B, I^B, I^A, I^B$. Если гены в локусе идентичны, то говорят о гомозиготности данного индивида по данным генам. Так, люди с антигенами 00, AA, BB являются гомозиготными, а индивиды A0, B0, AB — гетерозиготными. Так как в человеческом организме примерно сто тысяч генных локусов, то он гомозиготен по одним генам и гетерозиготен по многим другим. В этом выражается разнообразие индивидов и их уникальность в популяции человека. В генетике существуют понятия генотип и фенотип. Напомним, что генотип — это совокупность всех взаимодействующих генов данного организма, т. е. его генетическая конституция, а фенотип — это внешнее проявление генотипа, т. е. совокупность признаков и свойств организма. В приведенных выше примерах фенотип лиц второй группы крови A (II), а генотипов здесь два: $I^A I^A$ и $I^A I^0$. Фенотип лиц

третьей группы крови В (III), а генотипов тоже два: $I^B I^B$ и $I^B I^0$. В гетерозиготном состоянии не все гены одинаково проявляют себя в фенотипе. Один из них бывает сильнее, а другой слабее. В таком случае в гетерозиготном состоянии в фенотипе проявится более сильный аллель (он называется доминантным). Более слабый ген здесь не проявится, он называется рецессивным, т. е. подавленным. Если в гетерозиготном состоянии оба аллеля равноценны, то они оба и проявляются в фенотипе. Такое состояние двух аллельных генов называется кодоминантностью, как, например, в случае АВ (IV группы крови).

Известны и более сложные взаимодействия между аллельными генами: например, неполное, или промежуточное, доминирование. Ген, определяющий курчавые волосы, доминирует над геном прямых волос, но при сочетании этих генов в фенотипе проявляются волнистые волосы. По промежуточному типу наследуются альбинизм, пигментный ретинит, лейциноз, фенилкетонурия, семейная гиперхолестеринемия. Один ген может влиять на многие признаки (оказывает множественное плеiotропное влияние). Так, ген фенилкетонурии определяет светлый цвет волос, гипотонию, олигофрению, изменение сердечно-сосудистой и выделительной систем и другие признаки. При болезни Марфана отмечается арахнодактилия («паучьи» пальцы), гипотония, вывих хрусталика, аневризмы крупных сосудов, которые обусловлены слабостью соединительной ткани в этих органах, и многие другие аномалии.

Взаимоотношение между неаллельными генами более сложное. Здесь возможно дополнение одного гена другим в развитии того или иного признака или супрессия (подавление действия гена другим неаллельным геном). Эти явления хорошо изучены в растительном мире и на животных (гребень петуха). У человека явление эпистаза изучено меньше. Так, брахидактилия наследуется как аутосомно-доминантный признак. Однако существует две формы этой патологии: резкое укорочение пальцев и незначительное. Это можно объяснить влиянием неаллельного гена модификатора, который в доминантном состоянии подавляет проявления гена брахидактилии.

Другой пример. Группа крови Левис (Le) определяется одним геном, а секреторство антигенов группы крови АВ0 в слюну — другим неаллельным геном. Если ген, определяющий секреторство (Se), находится в рецес-

сивном состоянии, то наблюдается секреторство антигенов АВ0 и определяется группа крови Левис. Если ген секреторства находится в доминантном состоянии, то антиген группы крови Левис не выявляется и значительно уменьшается секреция антигенов группы крови АВ0 в слюне.

Многие признаки организма зависят не от одного гена, а от действия многих генов, т. е. обусловлены полигенно (например, рост человека, его масса, умственные способности, многие заболевания — гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, шизофрения и др.).

Ориентировочным методом определения типа наследования является сегрегационный анализ по методу sibсов (метод Вайнберга). Вычисляется отношение числа больных братьев и сестер к общему числу sibсов в обследованных семьях. Если это отношение достигает 0,5 и выше, то можно думать о доминантном типе наследования данного признака или болезни. Если оно равняется 0,25, то говорят о рецессивном наследовании. При более низких цифрах (в пределах 0,1) речь идет о полигенном (мультифакториальном) типе наследования.

Охарактеризуем основные типы наследования.

Доминантное наследование

Теоретически индивиды, несущие доминантный признак, могут быть как гомозиготными, так и гетерозиготными. Однако когда речь идет о болезнях с доминантным типом наследования, то обычно имеют в виду гетерозигот, так как гомозиготы по какому-либо доминантному заболеванию умирают в раннем онтогенезе, а во взрослом состоянии, как правило, не встречаются. Положительные же доминантные признаки могут находиться как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Они подхватываются отбором и сохраняются в потомстве. Поэтому индивидов, несущих вредный доминантный признак, мы будем рассматривать в качестве гетерозигот. При образовании половых клеток у данного индивида половина гамет будет содержать нормальный ген, а вторая половина — патологический. Для обсуждения механизмов передачи доминантного признака или заболевания в потомстве рассмотрим различные случаи комбинации генов с помощью буквенных символов. Обозначим патологический ген прописной буквой Д, а его нормаль-

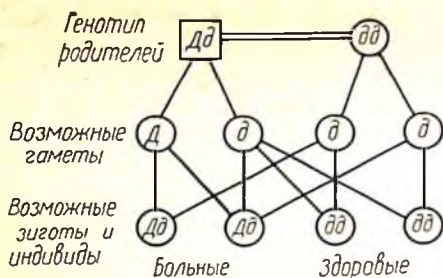


Рис. 12. Распределение генотипов и фенотипов при доминантном типе наследования

Половина детей (50 %) унаследуют заболевание от своего родителя и, естественно, могут передать его половине своих детей. Здоровые сибсы могут иметь здоровое потомство. Но может оказаться, что все дети унаследуют только дефектный аллель — здоровые дети в этом браке не родятся. Наоборот, если они унаследуют только здоровый аллель, тогда в данной семье патологический ген отсеется, будет элиминирован. Однако не во всех случаях патологический ген проявляется в фенотипе (пенетрирует). Это зависит как от влияния других неаллельных генов, так и от факторов внешней среды. При 100 % пенетрантности частота проявления доминантного гена равна 0,5 (или 50 %). Пенетрантность различных генов при разных заболеваниях разная. Для многих заболеваний она определена на основании большого количества наблюдений за больными, но ее можно высчитать и для каждой семьи. Она равняется отношению фактического числа носителей данного признака к числу ожидаемых носителей этого признака в данной семье. При доминантном типе наследования следует ожидать половину (50 %) детей с данным наследственным заболеванием. Тогда пенетрантность данного патологического гена равняется частному от деления количества пораженных людей на ожидаемое количество пораженных. Например, в нескольких семьях, где один из супругов болел одним и тем же заболеванием, родились 60 детей, причем 10 из них унаследовали ту же болезнь, что и один из родителей. Тогда пенетрантность гена равна $\frac{10}{60} = \frac{1}{6} = 0,16$ или 16,7 % (или 16,7 %). Поэтому вероятность повторного рождения больного ребенка с доминантным заболеванием

ный аллель — строчной буквой *d*. Генотипи наследуемого индивида по данному гену можно записать как Dd .

При вступлении изучаемого человека в брак с нормальным по данному признаку индивидом (dd) в потомстве от этого брака можно ожидать следующее расщепление (рис. 12).

ем в этих семьях равняется не 0,5, а $0,5 \times 0,33 = 0,165$, или 16,5 %.

Известно также, что не все заболевания проявляются сразу же при рождении ребенка. Для многих доминантных наследственных заболеваний существуют критические периоды (критический возраст), в которых они преимущественно проявляются. Например, хореей Гентингтона заболевают в возрасте 35—40 лет. Поздно проявляется миотония, поликистоз почек. Поэтому при прогнозировании подобных заболеваний в расчет не принимаются братья и сестры, не достигшие критического возраста.

В данном случае при генеалогическом исследовании учитываются все лица, перешедшие критический возраст, и половина всех, находящихся в критическом возрасте,

по формуле Рюдина: пенетрантность гена $K = \frac{200 m}{2a(b-a)a'}$ %, где m — число больных; b — число всех наблюдений; a — число лиц, не достигших критического возраста; a' — число лиц, находящихся в критическом возрасте. Например, в 8 семьях зарегистрировано 15 больных хореей Гентингтона. Всего в этих семьях 25 детей. Из них достигших критического возраста (35 лет) — 20 человек, а не достигших этого возраста — 5. Определить пенетрантность гена хорей Гентингтона.

Подставляем эти данные в формулу Рюдина:

$$K = \frac{200 \times 15}{2 \times 5(25-5) \times 20} = \frac{3000}{4000} = 0,75, \text{ или } 75 \%$$

Итак, в этих семьях пенетрантность патологического гена $K = 75$ %.

Рассмотрим несколько других примеров.

1. Отосклероз — аутосомно-доминантное заболевание с пенетрантностью патологического гена в 50 %. Определить вероятность того, что сын больного также будет страдать отосклерозом. При доминантном типе наследования расщепление происходит в пропорции 1:1, или 0,5. Пенетрантность гена тоже 0,5. Таким образом, вероятность того, что сын пробанда будет болен отосклерозом $0,5 \times 0,5 = 0,25$, или 25 %. Это пример априорной вероятности.

По генотипу детей можно определить генотип родителей и наоборот. Рассмотрим следующий пример. 2. У ма-

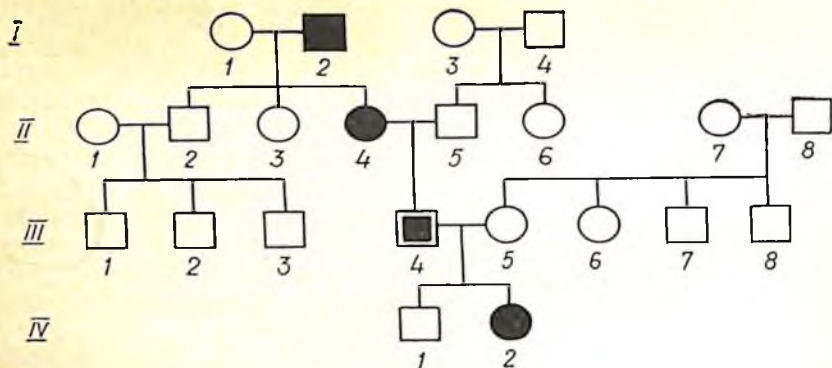


Рис. 13. Схема наследования ауtosомно-рецессивного признака

тери первая группа крови (00), а у отца четвертая (AB). Могут ли дети унаследовать группу крови одного из своих родителей? Пишем формулу скрещивания $00 \times AB = A0$ и $B0$. Видно, что дети могут иметь вторую (A0) и третью (B0) группы крови, но не могут унаследовать группу крови ни одного из своих родителей (00 или AB).

3. В родильном доме перепутали двух мальчиков. Родители одного имеют первую (00) и вторую группы крови (AA, A0), родители другого — вторую (AA, A0) и четвертую (AB). У детей первая и вторая группы крови. Надо определить, кто чей сын. У первых родителей ребенок может иметь следующие группы крови: $00 \times AA$ или $A0 = 00, A0$ (т. е. первую или вторую). У вторых родителей ребенок может иметь следующие группы: AA или $A0 \times AB = A0, AA, B0, AB$ (т. е. вторую, третью и четвертую).

Итак, ребенок первой группы крови (00) был сыном первых родителей, а ребенок второй (A0 или AA) группы — сыном вторых родителей.

Доминантные признаки или заболевания передаются из поколения в поколение по вертикали, т. е. от отца (матери) к сыну (дочери), внуку (внучке) и т. д. Например, исследуемый мужчина страдает врожденной катарактой, которая была и у его матери и деда по материнской линии. Дядя и тетка со стороны матери и три двоюродных брата (сыновья дяди) — здоровы. Отец пробанда, тетка по отцовской линии, а также дед и бабушка со стороны отца здоровы. Жена пробанда, ее сестра, два ее

брата и родители жены здоровы. Из двух детей пробанда сын здоров, а дочь страдает врожденной катарактой. Составляем родословную из 4 поколений (рис. 13). Из родословной видно, что заболевание передается по вертикали из поколения в поколение без пропусков, что свидетельствует о доминантном типе наследования. Так определяется данный тип наследования.

Аутосомно-рецессивное наследование

Рецессивные заболевания проявляются только тогда, когда соответствующие патологические гены находятся в гомозиготном состоянии, так как нормальный аллель доминирует над рецессивным, определяющим болезнь. Рецессивные наследственные заболевания возникают у потомков в том случае, когда оба родителя являются гетерозиготными носителями патологического гена (Aa). При вступлении в брак двух гетерозигот в их потомстве можно ожидать следующее расщепление: $Aa \times Aa = AA + 2Aa + aa$, т. е. гомозиготным по рецессивному аллелю (больным) окажется каждый четвертый потомок. Например, родители гетерозиготы по гену фенилкетонурии. Какова вероятность рождения больного фенилкетонурией ребенка в этой семье? Составляем родословную (рис. 14): $Aa \times Aa = AA + 2Aa + aa$, т. е. расщепление 1 : 2 : 1 по генотипу. Поскольку у гетерозигот (Aa) заболевание не проявляется, то по фенотипу расщепление происходит в пропорции 3 : 1. В результате вероятность рождения ребенка, больного фенилкетонурией, составляет 25 %. Если один из родителей является гетерозиготным носителем патологического аллеля, а второй — гомозиготным по нормальному аллелю, то у этой супружеской пары больных детей не будет. Однако половина из них может оказаться носителем патологического аллельного гена, как и один из родителей, т. е. $AA \times Aa = AA + Aa + AA + Aa = 2AA + 2Aa$ (рис. 15).

Гетерозиготные носители патологического гена могут передать его своим детям, а те, в свою очередь, внукам и т. д. В этом коварство и опасность патологических рецессивных генов. Они могут не проявляться во многих или нескольких поколениях, но сохраниться в популяции, и при браке двух гетерозигот по данному гену могут родиться дети, больные тем или иным заболеванием с ре-

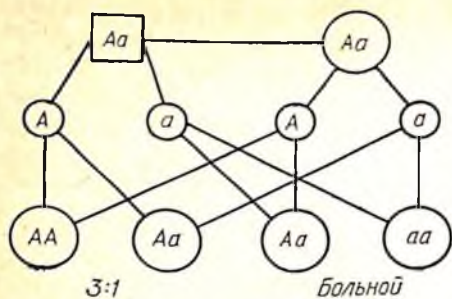


Рис. 14. Распределение при гетерозиготности обоих партнеров супружеской пары

рецессивным типом наследования. Рecessивные заболевания распространяются в поколении по горизонтали.

В генетике существуют такие понятия, как степень родства (r) и коэффициент инбридинга (F).

Степень родства — это доля тех генов, которые у двух данных лиц идентичны благодаря их происхождению от общего предка.

Выделяют три степени родства, представленные в табл. 2.

Коэффициент инбридинга — это вероятность того, что два аллельных гена данного локуса, расположенного в двух гомологичных хромосомах данного человека, идентичны, т. е. получены от одного предка. Это доля всех локусов, которые являются гомозиготными у данного индивида.

Коэффициент инбридинга определяется путем умножения степени родства (r) на $1/2$.

Таблица 2. Доля общих генов у людей в зависимости от степени родства

Степени родства	Доля общих генов у родственников
-----------------	----------------------------------

I	
Сибсы	
Дизиготные близнецы	1/2
Родители и дети	
II	
Полусибсы	
Дяди, тетки	
Племянники, племянницы	1/4
III	
Двоюродные сибсы	
Полудяди, полутетки	
Полуплемянники, полуплемянницы	1/8

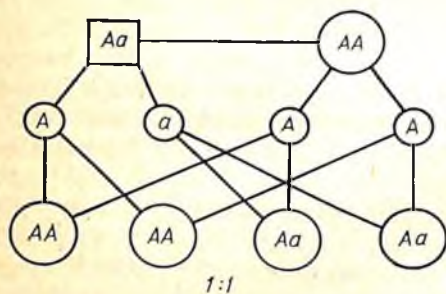
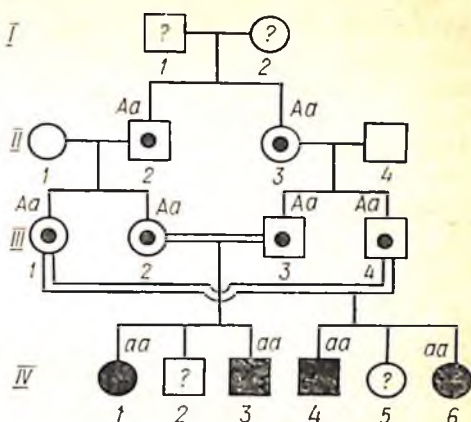


Рис. 15. Распределение и образование зигот при браке гетерозиготного носителя со здоровым партнером

Рис. 16. Возможный риск рождения больных детей при родственных браках

Так, у потомка отца и дочери $F=1/2 \times 1/2=1/4$, у потомка дяди и племянницы $F=1/4 \times 1/2=1/8$, у потомка двоюродных сибсов $F=1/8 \times 1/2=1/16$, у потомка двоюродных полусибсов $F=1/16 \times 1/2=1/32$, у потомка троюродных сибсов $F=1/32 \times 1/2=1/64$.



Исходя из степени родства, можно рассчитать долю общих генов у детей при родственных браках. Так, у ребенка, родившегося в браке у двоюродных сибсов, общих генов $1/8+1/8=1/4$, в браке дяди и племянницы — $1/4+1/4=1/2$ и т. д., т. е. вероятность рождения ребенка с рецессивным наследственным заболеванием при родственных браках значительно возрастает. Если в популяции гетерозиготные носители встречаются с частотой $1/70$, то при браке двоюродных сибсов, у которых $1/4$ общих генов, риск рождения больного ребенка $=1/70 \times 1/4 \times 1/4=1/1120$ вместо $1/20\ 000$ в популяции ($1/70 \times 1/70 \times 1/4=1/19\ 600$, округленно $1/20\ 000$). Но если в данной фамилии и нет наследственных заболеваний, то все равно родственные браки оказывают вредное влияние на потомство. Чем выше степень родства, тем больше опасность появления в потомстве различных аномалий, вызванных рецессивными генами. Это обусловлено тем, что человек гетерозиготен по многим рецессивным генам. При переходе их в гомозиготное состояние возникает ряд наследственных дефектов и уродств. Приведем следующий пример.

Два здоровых брата женились на своих двоюродных сестрах. У них родилось четверо детей, больных амавротической идиотией Тей—Сакса. Родители супругов были здоровы, но они также были родными братом и сестрой. В данном случае в четвертом поколении патологический ген распространился по горизонтали. В предыдущих поколениях больных данным заболеванием не было. Ро-

дители больных детей, их дедушка и бабушка были носителями гена амавротической идиотии в гетерозиготном состоянии — они отмечены точкой (рис. 16). Этот пример характеризует особенности наследования при близкородственных браках.

Рецессивное наследование, сцепленное с полом

Признаки, обусловленные генами, расположенными в голандрической части Y-хромосомы, передаются всем сыновьям этого отца и не передаются дочерям. Рecessивные гены, расположенные в X-хромосоме, передаются половине дочерей и половине сыновей. Так как у дочерей две X-хромосомы, то recessивные гены, расположенные в одной из них, не проявляются (их как бы прикрывает нормальный аллель). Дочери будут носителями этих recessивных генов и, в свою очередь, передадут их половине своих детей. У сыновей только одна X-хромосома, поэтому они являются гемизиготными (половинными) по генам, расположенным в X-хромосоме. Если в X-хромосоме находится патологический ген, то он может проявиться. Разберем несколько примеров. 1. В семье у здоровых родителей родился ребенок, больной гемофилией. У дяди пробанда по материнской линии, а также у двоюродного сибса по материнской линии была гемофилия (рис. 17). Из родословной видно, что болеют лица мужского пола, а их матери являются носителями патологического гена гемофилии. Это свидетельствует о том, что

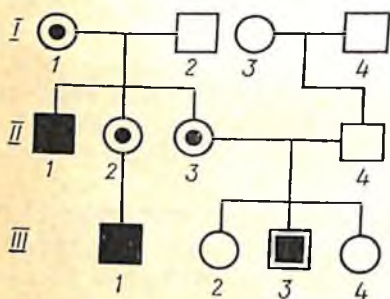


Рис. 17. Распределение признака, обусловленного recessивным геном, локализованным в X-хромосоме

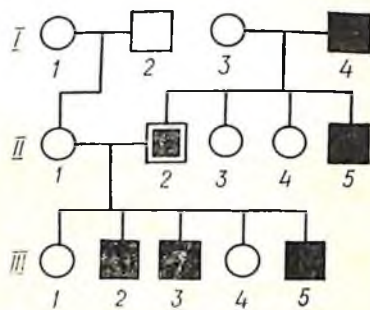


Рис. 18. Распределение при наследовании признака, сцепленного с Y-хромосомой

в данном случае наследование сцеплено с полом. 2. От брака родителей с нормальным зрением родился сын, страдающий цветовой слепотой. Необходимо установить генотип родителей. Ген, определяющий цветовое зрение, локализуется в X-хромосоме и является рецессивным. В данном примере может быть составлена аналогичная родословная. Начинать составление и чтение родословной надо с пробанда (в данном случае — с больного сына). Мать является носителем патологического гена. Таким образом, по генотипу детей можно определить генотип родителей. Это пример апостериорной вероятности.

Заболевания, сцепленные с X-хромосомой, могут наблюдаться и у женщин при синдроме Тернера (45,X0) и при тестикулярной феминизации (46 XY), так как у таких больных активна только одна X-хромосома.

Если ген, определяющий какое-либо заболевание, локализован в Y-хромосоме, то его передача происходит по мужской линии.

Рассмотрим следующий пример. У пробанда сросшиеся пальцы на ногах (рис. 18). У трех его сыновей также сросшиеся пальцы, а у двух дочерей пальцы нормальные. У сестер пробанда пальцы нормальные, а у брата и отца пальцы также сросшиеся. Из представленной на рис. 18 родословной видно, что данный дефект передается исключительно по мужской линии без пропусков. Таким образом, данный признак сцеплен с Y-хромосомой. В половых хромосомах расположены также гены, определяющие доминантные признаки и заболевания. Например, в X-хромосоме локализованы гены, определяющие такие заболевания, как витаминно-Д-резистентный рахит, гипоплазию зубов, фолликулярный кератоз. Если этим заболеванием болен мужчина, то он передаст его всем дочерям, а если мать, то половине сыновей и дочерей. Некоторые заболевания, обусловленные доминантными генами, локализованными в X-хромосоме, проявляются только у лиц женского пола, так как для лиц мужского пола они летальны (синдром Блоха — Сульцбергера, синдром Гольца, рот-лицо-пальцевой синдром (РЛП), гипоплазия кожи и др.). В таких семьях рождаются дети только женского пола, плоды мужского пола нежизнеспособны. Что касается патологических генов в Y-хромосоме, то окончательно эта проблема не изучена. Предполагается, что в коротком плече Y-хромосомы находятся гены, определяющие мужской

пол, ушной гипертрихоз, синдактилию, фактор дикобраза, а также ряд других генов, определяющих рост, мышечную силу, тембр голоса.

Установлено, что в коротком плече Y-хромосомы находятся гены, определяющие дифференциацию семенников, ген для проявления антигенов гистосовместимости и ген, влияющий на размер зубов. Свойства, определяемые этими генами, передаются от отца к сыну (голандрическое наследование).

Кроме наследственных заболеваний, сцепленных с полом, существует ряд заболеваний, ограниченных полом. Они обусловлены генами, расположенными в аутосомах, но гормоны того или иного пола регулируют их пенетрантность или экспрессивность. У человека полом ограничены преждевременное половое созревание, гипоспадия, появление лысины.

Если проследить наследование признаков, определяемых двумя генами, то механизм наследования будет иным. Если они расположены в одной хромосоме, то входят в одну группу сцепления и наследуются вместе. Если эти гены доминантные, то в браке такого супруга со здоровым партнером в их потомстве можно ожидать 50 % детей с этими двумя заболеваниями (или обладающими признаками) и 50 % здоровых детей. Если два доминантных патологических гена находятся в двух разных хромосомах, то в браке такого лица со здоровым партнером можно ожидать рождения 25 % детей с обеими болезнями, 50 % — только с одной болезнью и 25 % — здоровых.

Изучение групп сцепления нередко помогает косвенно судить о генах, определяющих ту или иную болезнь (генах-маркерах). Так, ген, определяющий онихоosteодисплазию, входит в группу сцепления с геном, определяющим группу крови АВ0. Здесь аномалия ногтей и пателлы сочетается с антигеном В. В одном случае онихоosteодисплазии прослежена родословная в трех поколениях. У жены была 00 группа крови, а у мужа АВ. Муж страдал онихоosteодисплазией. Из их 12 детей 7 имели группу крови А0, а 5 — В0, и у всех их была онихоosteодисплазия. Лица А0 группы были здоровы.

Ген, определяющий группу крови Дафи, входит в группу сцепления с геном врожденной катаракты. Ген, определяющий резус-фактор, сцеплен с геном эллиптоцитоза, а ген группы крови Лютеран — с фактором се-

креторства АВ0. В половой X-хромосоме выявлена группа сцепления; гены, определяющие группу крови Xg, ихтиоза, глазного альбинизма, ангиокератоза, сывороточного фактора X, цветового зрения глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГбФД), гемофилии и др. Поэтому заболевание, определяемые данными генами, отец может передать дочери, а мать — сыну.

Если патологический ген получен по наследству от родителя, то он называется сегрегентным, а больной — соответственно сегрегантом. Если патологический ген возник спонтанно вследствие новой мутации в гаметах родителей, то он называется мутантным, а больной — соответственно мутантом. Определение сегрегентного или мутантного проявления заболевания в потомстве имеет существенное значение для прогнозирования потомства sibсов больного.

Более сложные виды наследования (дигибридное и полигибридное)

Если два различных гена находятся в разных хромосомах, то при образовании гамет они могут комбинироваться независимо. Покажем эту закономерность на примерах. Например, у человека близорукость (М) доминирует над нормальным зрением (м), а карие глаза (В) доминируют над голубыми (в). Единственный ребенок кареглазых родителей имеет голубые глаза и нормальное зрение. Необходимо установить генотипы всех трех членов семьи. Гены близорукости и цвета глаз находятся в разных хромосомах. Ребенок рецессивен по остроте зрения (мм) и цвету глаз (vv). По одному из этих генов он получил от отца, а по второму — от матери. Стало быть, и отец и мать имели эти рецессивные гены. А так как они оба были близорукими и кареглазыми, то они были гетерозиготами по обоим генам — рефракции глаз и цвета, т. е. Мм и Вв.

Голубоглазый близорукий мужчина, мать которого имела нормальное зрение, женился на кареглазой женщине с нормальным зрением. Первый ребенок от этого брака — кареглазый, близорукий, второй — голубоглазый, близорукий. Необходимо установить генотипы родителей и детей. Рассуждая аналогично, устанавливаем, что первый ребенок имел генотип МмВв, а второй Ммвв. Отец — МмВв, мать — ммВв.

У человека антигены системы АВО представлены множественной аллеломорфой I^0 , I^a , I^b , резус-антигены (Rh^+ и Rh^-) — аллелями D и d; группы крови MN — кодоминантными аллелями I^M и I^N .

Генотип матери I^a , I^0 , $I^M N$, Dd. Генотип отца — $I^b I^b$, I^M , I^N , Dd. Сколько и какие сочетания антигенов возможны у их детей? У матери возможны 8 различных гамет — $I^a I^M$, D; $I^a I^M$, d; $I^a I^N D$; $I^a I^N d$; $I^0 I^M D$; $I^0 I^M d$; $I^0 I^N D$; $I^0 I^N d$, так как у нее группа крови А0. У отца группа крови ВВ, поэтому у него возможны 4 различные гаметы: $I^b I^M D$; $I^b I^N D$; $I^b I^M d$; $I^b I^N d$.

Для наглядности удобно составить решетку Пеннета.

У детей возможны 12 различных сочетаний антигенов: АВМNRh⁺, АВМNRh⁻, АВMRh⁻, АВМNRh⁻, АВNRh⁺, АВNRh⁻, ВMRh⁺, ВMRh⁻, ВМNRh⁺, ВМNRh⁻, ВNRh⁺, ВNRh⁻.

Женские гаметы	Мужские гаметы			
	$I^B I^M D$	$I^B I^M d$	$I^B I^N D$	$I^B I^N d$
$I^a I^M D$	ABMM DD	ABMM Dd	ABMN DD	ABMN Dd
$I^a I^M d$	ABMM Dd	ABMM dd	ABMN Dd	ABMN dd
$I^a I^N D$	ABMN DD	ABMN Dd	ABNN DD	ABNN Dd
$I^a I^N d$	ABMN Dd	ABMN dd	ABNN Dd	ABNN dd
$I^0 I^M D$	BOMM DD	BOMM Dd	BOMN DD	BOMN Dd
$I^0 I^M d$	BOMM Dd	BOMM dd	BOMN Dd	BOMN dd
$I^0 I^N D$	BOMN DD	BOMN Dd	BONN DD	BONN Dd
$I^0 I^N d$	BOMN Dd	BOMN dd	BONN Dd	BONN dd

Перед судебно-медицинской экспертизой поставлена задача выяснить, является ли мальчик, имеющийся в семье супругов Р, родным или приемным сыном. Исследование крови всех трех членов семьи дало следующие результаты: женщина имела резус-положительную кровь группы IV с антигеном М, ее супруг — резус-отрицательную кровь I группы с антигеном N. Кровь ребенка резус-положительная I группы с антигеном М. Какое заключение может дать судебный эксперт? Выпишем сочетание всех антигенов троих членов семьи. Антигены супруги: Rh⁺, AA, AB; супруга: Rh⁻, NN, 00; ребенка: Rh⁺, MM, 00. По резус-фактору совпадение есть. Если мать резус-положительная, то в зависимости от того, гомозиготна она или гетерозиготна, ребенок может быть резус-положительным при гомозиготности матери или резус-отрицательным при гетерозиготности матери. По группе кро-

ви АВ0 совпадения нет. При АВ матери и 00 отца у ребенка может быть А или В группа, но не 0. По системе MN совпадения тоже нет. Если мать MM, а отец NN, то ребенок может иметь только MN, но не MM и не NN. Таким образом, данный ребенок не может быть сыном этой супружеской пары.

Полигенный тип наследования

Ряд признаков и заболеваний обусловлен многими генами, поэтому их обозначают термином «полигенные». На их развитие большое влияние оказывают факторы внешней среды, поэтому их называют еще мультифакториальными. Их распределение у потомков не подчиняется законам Менделя. Частота их проявления рассчитана на основании большого количества наблюдений и представлена в специальных таблицах. Наследственный характер этих заболеваний доказан на основании большой частоты их встречаемости в одной семье по сравнению с частотой заболевания в популяции, а также близнецовым методом исследования.

Частота экспрессии полигенных признаков равняется квадратному корню из частоты экспрессии в популяции. Например, если частота какого-либо заболевания в популяции составляет $1/1\,000\,000$, а у родственников $1/1000$, то это характерно для полигенного типа наследования признака, так как $\sqrt{1\,000\,000} = 1/1000$. Если при доминантном типе наследования частота встречаемости заболевания доходит до 50 %, а при рецессивных — до 25 %, то при полигенном типе наследования она может равняться 5 %. Предположение о полигенном типе наследования вычисляется путем сравнения частоты заболеваемости в популяции с частотой заболеваемости в семье:

$$\frac{\text{Популяционная частота}}{\text{Семейная частота}} \times 100.$$

При полигенных (мультифакториальных) заболеваниях риск повторного рождения больного ребенка увеличивается с последующей беременностью, в то время как при моногенных риск повторного рождения больного ребенка остается такой же, как и при предыдущих родах. Так, расщепление позвоночника при первых родах наблюдается в 4 % деторождений, а при повторных ро-

дах в тех семьях его частота доходит до 10 %. На частоту полигенных заболеваний оказывает влияние пол родителя больного данным заболеванием и пол самого больного ребенка, т. е. существуют разные пороги пенетрантности полигенов для лиц мужского и женского пола. Так, пилоростеноз чаще бывает у мальчиков, а врожденный вывих бедра у девочек.

Для полигенных (мультифакториальных) наследственных заболеваний характерно существование переходных форм — от скрытых до клинически выраженных, более раннее начало и усиление клинической картины в нисходящих поколениях. Степень риска для родственников больного зависит от частоты болезни в популяции. Она тем выше, чем реже встречается данное заболевание, причем она повышается по мере нарастания тяжести заболевания пробанда. Клинические проявления болезни у ближайших родственников и пробанда имеют сходство. Полигенно наследуются многие физиологические особенности организма: рост, долгожительство, умственные способности, устойчивость к различным экзогенным заболеваниям и вредностям и т. п.

Как моногенно, так и полигенно обусловленные наследственные заболевания могут проявляться в различные периоды жизни. В одних случаях они проявляются сразу же при рождении (гемофилия, цветовая слепота), в других случаях — в юношеском и детском возрасте (например, миопатии, юношеская прогерия), в третьих — во взрослом периоде (хорея Гентингтона, атрофическая миотония, поликистоз почек), в четвертых — в пожилом возрасте (болезнь Паркинсона). Поэтому при медико-генетическом консультировании необходимо учитывать критические периоды развития заболевания, т. е. возраст, в котором обычно проявляется данное заболевание.

Однако не у всех носителей патологического гена он обязательно проявляется. Один ген может проявиться в 100 % случаев, а другой — в значительно меньшем процессе случаев или вовсе не проявиться. Кроме того, проявившийся ген не во всех случаях экспрессируется в одинаковой степени в фенотипе. В генетике существуют понятия пенетрантность и экспрессивность гена, введенные советским ученым Н. В. Тимофеевым-Рессовским. Под пенетрантностью понимается процент особей с фенотипически проявившимся геном среди всех носителей данного гена, а под экспрессивностью — степень выра-

женности признака, обусловленного данным геном. Они определяются как взаимодействием генов в генотипе данного организма, так и факторами внешней среды. Некоторые заболевания могут протекать в малозаметной и даже незаметной форме, но патологический ген здесь передается по наследству, и в последующих поколениях заболевание может быть выражено в более заметной форме. Так объясняется механизм пропуска доминантного заболевания в каком-либо поколении и проявления патологического гена в последующих поколениях. В таких случаях можно ошибочно подумать о вновь возникшей мутации какого-либо гена, хотя на самом деле здесь имеет место передача патологического гена по наследству с явлением недостаточной пенетратности или экспрессивности.

Ряд наследственных заболеваний, обусловленных разными генами, клинически могут протекать сходно, походить друг на друга. Это так называемые генокопии (здесь один ген копирует действие другого). Так, известна псевдогипертрофическая форма миопатии Дюшенна. Но существует и форма Беккера, которая также обусловлена измененным геном, локализованным в X-хромосоме, но он находится в другом локусе. Известен ряд генокопий нейросенсорной глухоты и других патологических состояний. С другой стороны, многие ненаследственные заболевания могут копировать заболевания наследственные. Например, существует несколько форм наследственной катаракты, но катаракта может развиваться и после ранения глаза, воспалительных процессов, на почве диабета, при галактоземии. Нейроанемический синдром наблюдается при бирмеровской анемии, однако он может развиваться при глистной инвазии широким лентецом, при алиментарной анемии, кровопотерях и т. д. Такие ненаследственные заболевания называются фенокопиями. Знание всех указанных вопросов важно при медико-генетическом консультировании, при даче советов в отношении дальнейшего деторождения и в других случаях работы медицинского генетика.

ПОПУЛЯЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Популяционно-статистический метод применяется для определения частоты генотипов или отдельных генов в популяции, т. е. для изучения генетической структуры популяции. Знание структуры той или иной популяции важно с различных точек зрения: с точки зрения различных разделов генетики, для социальной гигиены, для планирования профилактических мероприятий и т. п. В основе популяционной генетики лежит концепция частоты гена, т. е. частоты, с которой в популяции в конкретном локусе встречается данный аллель. На основании популяционно-статистического метода можно рассчитать соотношение различных генотипов в популяции, распространение наследственных болезней, соотношение гомозигот и гетерозигот по тому или иному патологическому гену и др.

Под термином популяции подразумевается совокупность особей одного вида, длительно занимающих определенное пространство и воспроизводящих себя в течение большого числа поколений. В человеческой популяции это может быть население всей страны, отдельной области, района, села. Поэтому популяции могут быть большие и малые.

Обычно популяции формируются путем свободного скрещивания, но может быть искусственный отбор по тем или иным соображениям.

Изучение генетического состава популяции производится путем определения частоты тех или иных генотипов, а также частоты отдельных аллелей. Под частотой данного гена в популяции понимается соотношение числа определенных аллелей ко всем генам, выступающим в данном локусе. Например, исследовалась популяция в 200 человек. Среди них выявлено 2 больных рецессивным заболеванием и 36 гетерозиготных носителей. Надо определить частоту патологического гена. Расчет производится так. В двух хромосомах находится 2 локуса (сайта) для определенного гена, тогда двое больных рецессивным заболеванием несут $2 \times 2 = 4$ патологических гена. 36 гетерозиготных носителей несут по одному патологическому гену $1 \times 36 = 36$. Итого $4 + 36 = 40$ патологических генов. Всего же в популяции из 200 человек, имеющих по две гомологичных хромосомы, находится

$2 \times 200 = 400$ сайтов. Отсюда частота гена, определяющего болезнь в указанной популяции, $\frac{40}{400} = 0,1$. Частоту отдельного генотипа можно выразить в процентах от общего количества особей популяции, которое принимается за 100 %. В популяционной генетике обычно общее число особей принимается за единицу, а частота того или иного генотипа выражается в долях единицы.

Например, при исследовании групп крови по системе MN в популяции из 4200 особей 1218 человек имеют группу MM, 882 — группу NN, а 2100 — группу MN. Требуется определить частоту всех трех генотипов в популяции. Расчет производится следующим образом. Принимаем общее число обследованных 4200 за 100 %. Тогда частота генотипов группы MM будет составлять $\frac{1218 \times 100}{4200} = 29 \%$. Частота NN = $\frac{882 \times 100}{4200} = 21 \%$.

Частота MN соответственно $\frac{2100 \times 100}{4200} = 50 \%$.

Итак, в данной популяции соотношение генотипов, определяющих группу крови системы MN, составляет, %: 29 — MM, 21 — NN и 50 MN ($29 + 21 + 50 = 100$). Чтобы выразить частоту генотипов в долях единицы, общее число (4200) принимают за единицу. Тогда доля лиц

с группой крови MM будет $\frac{1218}{4200} = 0,29$, а других генотипов — соответственно 0,21 и 0,50. При этом сумма частот всех трех генотипов равна 1, так как $0,29 + 0,21 + 0,50 = 1$. Если частоты, выраженные в долях единицы, необходимо перевести в проценты, то эти частоты умножаются на 100. Так, $0,29 \times 100 = 29 \%$ и т. д.

При вычислении частот редко встречающихся генотипов вычисляют, какое число особей с данным, редко встречающимся генотипом приходится на 1 млн. (или на 100 тыс.) особей популяции. Для этого частоту записывают в виде дроби со знаменателем 1 млн. или 100 000. Так, в популяции из 2 800 000 особей выявлено 7 больных с редко встречающимся заболеванием. Необходимо определить частоту этого рецессивного генотипа в данной популяции. Вычисляем частоту обычным способом:

$\frac{7}{288\ 000} = 0,000025$. Полученный результат можно записать в виде простой дроби со знаменателем 1 млн.:

$\frac{25}{1\ 000\ 000}$. То же самое можно записать более кратко: 25×10^{-6} , так как $\frac{25}{1\ 000\ 000} = 25 \times 10^{-6}$.

Есть и другой способ вычисления частот редко встречающихся генотипов, при котором частоты выражаются в виде дроби, числителем которой служит единица, а знаменатель вычисляется исходя из данных о распространении генотипа в популяции.

Например, в популяции из 84 000 особей обнаружено 210 больных тем или иным рецессивным заболеванием. Требуется определить частоту генотипа данного заболевания. При вычислении частоты генотипа получим

$\frac{210}{84\ 000} = 0,0025$. Для того чтобы выразить эту частоту в долях единицы, надо числитель дроби сократить до единицы, т. е. разделить на 210. Соответственно надо

уменьшить во столько же раз и знаменатель: $\frac{210}{84\ 000} = \frac{210 : 210}{84\ 000 : 210} = \frac{1}{400}$. Результат равняется 0,0025, т. е.

распространение данного генотипа в популяции равняется $\frac{1}{400}$ (один больной на 400 человек). Этот способ

вычисления обладает большой наглядностью. Но не во всех случаях знаменатель может делиться без остатка. В таком случае остаток округляют до десятков. Например, в популяции из 32 510 человек обнаружено

заболевание у 36 человек. Тогда $\frac{36 : 36}{32\ 510 : 36} = \frac{1}{903}$ (округленно будет $\frac{1}{900}$), т. е. один больной приходится на 900 человек.

В популяционной генетике нередко приходится определять частоту не того или иного генотипа, а частоту отдельных аллелей исследуемого гена. В этом случае исходят из закона Г. Харди — В. Вайнберга.

Предположим, что в популяции находится 50 % лиц с нормальными генами и 50 % с мутантными генами. При свободном скрещивании уже в первом поколении произойдет распределение, соответствующее биному Ньютона. Обозначим нормальный ген прописной буквой А, а мутантный — строчной а. Как нормальный ген, так и мутантный ген может быть как в мужских, так и в жен-

ских гаметех. Запись такого моногибридного скрещивания может быть произведена тремя способами:

1. Запись при помощи схемы скрещивания:

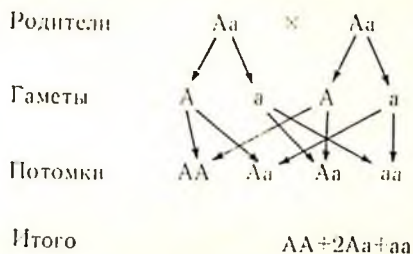


Рис. 19. Схема скрещивания при гетерозиготности супругов

2. Запись при помощи решетки Пеннета

Гаметы	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa
Сумма	$AA + 2Aa + aa$	

3. Алгебраическая запись: $(A + a) \times (A + a) = AA + 2Aa + aa$. При любых способах соотношение потомств всегда одно и то же: $1 : 2 : 1$.

Итак, в итоге получилось 3 генотипа. Если общее количество всех трех генотипов взять за 100 %, то каждый из генотипов можно выразить в процентах. В данном примере 25 % AA, 50 % Aa и 25 % aa. Если все 100 % выразить в виде единицы, то каждый из генотипов соответственно можно выразить в долях единицы. В данном случае соотношение будет $0,25 AA + 0,50 Aa + 0,25 aa = 1$.

Во втором поколении сохранится такое же соотношение. Если плодовитость всех трех генотипов одинакова, то организмы AA дадут 25 % от общего числа гамет популяции и все они будут с аллелем A. Гетерозиготы Aa дадут 50 % общего числа гамет, из которых 25 % — с аллелем A и 25 % с аллелем a. Организмы aa дадут 25 % гамет и все с аллелем a. Суммируя, получим 50 % (0,5) гамет A и 50 % (0,5) гамет a. Так как соотношение гамет осталось прежним, то и соотношение генотипов будет

таким же, как и в предыдущем поколении, т. е. равновесие установилось уже во втором поколении.

Частоту генов в гаметах можно обозначить и другими буквами. Так, частоту гена A обозначают буквой p (т. е. $A = p$), частоту гена a — буквой q (т. е. $a = q$). Тогда $A + a = p + q = 1$, или 100 %. Частоту генотипов определяют путем умножения частот отдельных генов: $AA = p^2$, $aa = q^2$, $2Aa = 2pq$.

В зиготах мы получим 3 генотипа: 25 % AA + 50 % Aa + 25 % $aa = 100$ %, а в долях единицы $0,25AA + 0,50Aa + 0,25aa = 1,0$ или $0,25p^2 + 0,5pq + 0,25q^2 = 1$. В этой формуле p^2 — доля особей гомозиготных и по нормальному гену, $2pq$ — доля гетерозиготных особей, q^2 — доля гомозигот с мутантными генами. Число, выраженное буквой p , обозначает частоту гамет с нормальным A геном, а число, выраженное буквой q , — частоту гамет с рецессивным геном a .

Зная частоту особей с рецессивным признаком (aa) или соответственно q^2 , по формуле $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ можно определить частоту рецессивных, а затем и доминантных генов в данной популяции.

Для определения частоты рецессивного гена a или соответственно q нужно из частоты особей с рецессивным признаком (aa) или q^2 извлечь квадратный корень. Частоту доминантного гена p затем можно определить по формуле $p = 1 - q$. И наоборот, зная частоту доминантных генов p , можно определить частоту рецессивных генов по той же формуле, только переставить члены: $q = 1 - p$.

Рассмотрим пример. Альбиносы рождаются с частотой 1 на 20 000 человек. Требуется определить частоту рецессивного гена альбинизма и частоту гетерозиготных носителей гена альбинизма. Производим вычисление: $q^2 = 1/20\,000$, а $q = \sqrt{1/20\,000} = 1/141$. Так как $p + q = 1,0$, то $p = 1 - q$, или $1 - 1/141 = 140/141$, а $q = 1/141$. Зная величину p и q , можно вычислить $2pq$, т. е. частоту гетерозиготных носителей гена альбинизма. Она равняется $2 \times 140/141 \times 1/141 = 1/76$, округленно $1/70$.

Рассмотрим еще несколько примеров.

1. В популяции человека кареглазые индивидуумы встречаются в 51 %, или в 0,51 в долях единицы, а голубоглазые — в 49 % (или 0,49), карие глаза доминируют

над голубыми. Значит, среди 51 % кареглазых есть как гомозиготы, так и гетерозиготы.

Требуется определить частоту гомозигот и гетерозигот кареглазых.

Так как частота генотипа голубоглазых aa , или $q^2 = 0,49$, то частота гена голубоглазости $q = \sqrt{0,49} = 0,7$. Так как $P + q = 1$, то частота гена кареглазости $P = 1 - 0,7 = 0,3$. Частота же доминантных гомозигот $p^2 = 0,3^2 = 0,09$, или 9 %. Зная частоту p и частоту q , можно определить частоту гетерозигот, т. е. $2pq : 2pq = 2 \times 0,3 \times 0,7 = 0,42$, или 42 %.

Итак, состав популяции следующий, %: 9 — кареглазых гомозигот, 42 — кареглазых гетерозигот и 49 — голубоглазых гомозигот.

2. Популяция состоит из 64 % гомозигот AA , 4 % гомозигот aa , 32 % гетерозигот Aa . Необходимо определить частоту p (аллеля A) и частоту q (аллеля a).

Гомозиготы AA все имеют аллель A . Их 64 %. Гетерозиготы Aa — половину аллеля A , т. е. $32 : 2 = 16$ %, и половину аллеля a , т. е. тоже 16 %. Аллель A будет представлен $64 + 16 = 80$ %, или 0,8, а аллель a $4 + 16 = 20$ %, или 0,2. Получив значение p (0,8, или 80 %), значение q можно определить по формуле $q = 1 - P$, т. е. $1 - 0,8 = 0,2$, или 100 % — 80 % = 20 %.

На примере первой задачи мы видим, что с помощью формулы Харди — Вайнберга можно определить процент гетерозигот, если они фенотипически не отличаются от доминантных гомозигот.

3. Исходная группа особей состоит из 90 % гомозигот AA и 10 % гомозигот aa . В этой группе частота аллеля $p = 0,9$, а частота аллеля $q = 0,1$, $p + q = 1$. При панмиксии в первом поколении потомства произойдет следующее распределение: $(A + a) \times (A + a)$, или $(0,9 + 0,1) \times (0,9 + 0,1) = 0,81AA + 0,18Aa + 0,01aa$, т. е. 81 % гомозигот AA , 18 % гетерозигот Aa , 1 % гомозигот aa .

4. Разберем еще одну задачу, которая была приведена раньше. В популяции из 84 000 особей обнаружено 210 больных рецессивным заболеванием. Надо установить частоту гетерозигот.

Если 84 000 принять за 100 %, или за 1, то 210 будет количество гомозигот aa , т. е. q^2 , частоту гомозигот можно определить, поделив 210 на общее количество лиц по-

пуляции. $q^2 = 210/84\ 000 = 0,0025$. Зная q^2 , можно определить q , т. е. частоту аллеля a , путем извлечения квадратного корня из q^2 . $q = \sqrt{0,0025} = 0,05$. Так как $q = 0,05$, то $p = 1 - 0,05 = 0,95$. Зная p и q , можно определить долю гетерозигот, т. е. $2pq$. Она равняется $2 \times 0,05 \times 0,95$, или $9,5\%$.

В итоге получим данные о том, что популяция в 84 000 человек состоит из $0,95^2$, т. е. $90,25\%$ p^2 (AA) — доминантных гомозигот, $2 \times 0,85 \times 0,05 = 9,5\%$ гетерозигот Aa и $0,05^2 = 0,25\%$ рецессивных гомозигот (aa), или $p^2 = 2pq + q^2 = 90,25\% + 9,5\% + 0,25\% = 100\%$.

5. В районе с населением в 280 000 человек выявлено 7 больных болезнью Шпильмейера — Фогта (юношеская форма амавротической идиотии). Это рецессивное заболевание (aa). Требуется определить частоту генотипа aa, вычислить число больных на 1 000 000 населения.

Определяем величину заболеваемости в десятичных дробях: $7/280\ 000 = 0,000025$, т. е. $25/1\ 000\ 000$, или 25×10^{-6} .

6. В районе с населением в 50 000 человек выявлено 12 больных муковисцидозом (рецессивная форма заболевания aa). Определить частоту генотипа aa, установив число больных на 100 000 населения. Задача аналогична предыдущей: $12/50\ 000 = 0,00024$, т. е. $24/100\ 000$, или 24×10^{-5} .

7. Из 27 312 детей, родившихся в городе, обнаружено 32 детей с рецессивной формой заболевания aa. Определить частоту генотипа aa среди новорожденных, выразив ее десятичной дробью. Установить, на какое количество новорожденных приходится один ребенок с генотипом aa. Частота aa среди новорожденных равна $32/27\ 312 = 0,00117$, или $117/10\ 000$. Решение второй половины задачи: $32/27\ 312 = 1/854$, или округленно $1/850$.

8. Среди 26 000 детей было выявлено 11 больных гомозигот рецессивным заболеванием. Определить: а) распространенность заболевания; б) генетическую структуру популяции.

а) $11/26\ 000 = 0,000423$, или $423/1\ 000\ 000$, или 423×10^{-6} .

б) $q^2 = 0,000423$, $q = \sqrt{0,000423} = 0,0206$. $p = 1 - q$, $p = 1 - 0,0206 = 0,979$, $2pq = 2 \times 0,979 \times 0,0206 = 0,040$. $p_1 = 0,979$. $p_2 = 0,979 \times 0,979 = 0,958$.

Итак, $p^2 = 0,958$ или $95,8\%$. $2pq = 0,040$ или 4% .

$$q^2 = 0,002 \text{ или } 0,2 \% . p^2 + 2pq + q^2 = 95,8 \% + 4,0 \% + 0,2 \% = 1.$$

Итак, популяция состоит из 95,8 % здоровых гомозигот, 4 % гетерозиготных носителей патологического гена и 0,2 % гомозигот, больных рецессивным заболеванием.

9. В популяции Аляски наследственная метгемоглобинемия встречается с частотой 0,09 %. Это рецессивная форма заболевания. Требуется 1) определить частоту аллелей А и а в этой популяции; 2) определить частоту гетерозиготных носителей в этой популяции.

1) 0,09 % — это q^2 , в долях единицы составляет 0,0009. Зная q^2 , можно узнать q ; $q = \sqrt{0,0009} = 0,03$. Теперь можно узнать p . $p = 1 - q = 1 - 0,03 = 0,97$, а $p^2 = 0,97^2 = 0,94$; $2Pq = 2 \times 0,97 \times 0,03 = 0,058$.

Итак, $p^2 + 2pq + q^2 = 0,94 + 0,058 + 0,0009$, в процентах — соответственно 94 % AA + 5,8Aa + 0,09aa. В данной популяции частота аллеля А будет 94 % + 5,8 : 2 = 97 %, а в долях единицы 0,97; аллеля а соответственно $1 - 0,97 = 0,03$, или 3 %.

2) 0,09 больных приходится на 100 человек, а 9 человек приходится на 100 000. Отсюда $\frac{9 : 9}{10\ 000 : 9} = 1/1100$, т. е. один больной человек на 1100 человек населения.

На основании указанных расчетов можно выяснить, одним или многими генами определяется тот или иной признак. Если частота распределения гомозигот и гетерозигот в популяции соответствует расчетной, это значит, что данный признак или данное свойство определяется одним геном или одной парой аллелей.

10. Например, распределение по группе крови MN среди населения США следующее: 29,16 % имеют группу крови MM; 49,58 % MN и 21,26 % — NN. Проверяем, соответствует ли это уравнению $p^2 + 2pq + q^2$, т. е. $29,16MM + 49,58MN + 21,26NN = 100$. Генотип NN, т. е. $q^2 = 0,2126$, а $q = \sqrt{0,2126} = 0,46$. Частота p (гена M) = $1 - 0,46 = 0,54$. Квадрат этой величины, т. е. $p^2 = 0,54 \times 0,54 = 0,29$, что согласуется с наблюдаемой частотой (29,16 %). $2pq = 2 \times 0,54 \times 0,46 = 0,49$, что очень близко к наблюдаемой частоте генотипа M 49,58 %. Итак, $p^2 + 2pq + q^2 = 0,29 + 0,49 + 0,21$, или в процентах 29 % MM + 49 % MN + 21 % NN. Теоретические данные совпадают с фактическими. Это свидетельствует о

том, что группа крови системы MN действительно определяется одной парой кодоминантных генов.

Этими же расчетами установлено, что одной парой аллельных генов определяется хореза Генгшигтона и ряд других заболеваний.

Методами популяционной генетики установлено, что каждый сотый житель Европы несет в гетерозиготном состоянии ген опасного наследственного заболевания — амавротической идиотии, хотя заболевают 25 человек из миллиона. В гетерозиготном состоянии мутантные гены часто в какой-то мере проявляются. Каждый 70-й житель Европы гетерозиготен по гену альбинизма, хотя альбиносы встречаются с частотой 1 на 20 000 человек.

11. Если частота альбиносов с генотипом aa во всех популяциях у людей составляет примерно $1 : 20\,000$, то ее можно представить дробью $1/20\,000$ и внести в формулу Харди — Вайнберга. На место q^2 ставим (aa). Корень квадратный из $1/20\,000$ равен примерно $1/141$, следовательно, $a = 1/141$. Так как $p(A) + q(a) = 1$, то $p(A) = 1 - q(a)$, или $p(A) = 1 - 1/141 = 140/141$. После этого вычисляется $2pq$ (Aa), которое будет равно $2 \times 140/141 \times 1/141 = 1/70$. А ведь $2pq$ (Aa) — это число гетерозигот или в данном случае число носителей гена альбинизма.

Наконец, зная количество генотипов aa и Aa , определяем число генотипов AA . Их будет $1 - (1/20\,000 \times 1/70) = 19\,719/20\,000$.

Итак, в группе лиц из 20 000, представляющих данную популяцию, анализируемые генотипы окажутся в следующем составе: $AA = 19\,719$; $Aa = 280$; $aa = 1$ человек.

12. Генное рецессивное заболевание (фенилкетонурия) в данной популяции встречается с частотой $1 : 40\,000$. Необходимо определить состав популяции. Значит, генотипов (aa) будет $1/40\,000$. Частота гена a , обозначенная через q , будет равна $\sqrt{1/40\,000} = 1/200$. Отсюда частота гена A будет равняться $1 - 1/200 = 199/200$, а частота гетерозигот составит $2pq = 2 \times 199/200 \times 1/200 = 199/40\,000$. Частота генотипов AA будет составлять $199/200 \times 199/200 = 39\,599/40\,000$. Отсюда состав популяции, состоящей из 40 000 особей, будет таким: $aa = 1$; $Aa = 398$; $AA = 39\,601$.

Итак, зная правило Харди — Вайнберга, можно давать оценку генетического состава популяции человека, решать другие вопросы. Как показано В. Д. Дышловым (1975), правило Харди — Вайнберга можно использовать и для решения вопроса о роли генетических особенностей в возникновении предрасположения к тому или иному приобретенному признаку, например, при оценке характера взаимоотношений, складывающихся между теми или иными видами паразитов и человека.

Например, носительство лямблий встречается у 32 % практически здоровых людей. Клинически выраженный лямблиоз регистрируется у 4 %. Интактны 64 % людей, в их кишках лямблий нет. Если эти цифры сравнить с цифрами, полученными по формуле Харди — Вейнберга, то можно увидеть полное совпадение.

В популяционных исследованиях бывает необходимо вычислить частоты возникающих мутаций, определяющих то или иное заболевание. Для определения частоты доминантных мутаций существуют прямой и непрямой методы. При прямом методе выявляют всех лиц, больных данным заболеванием, и среди них определяют сегрегантов, т. е. тех больных, у которых один из родителей также болен данным доминантным наследственным заболеванием. Учитывают количество лиц-мутантов, т. е. тех больных, у которых родители здоровые, а мутации в их гаметах возникли впервые. Число этих спорадических случаев возникновения мутаций делят на общее число детей, родившихся в популяции за данный период.

Например, в городе родилось 100 000 детей, и среди них выявлено 10 больных доминантным заболеванием. У пяти из них один из родителей также болен данным заболеванием, а у пяти оба родителя здоровы. Следовательно, 5 больных являются сегрегантами, а 5 — мутантами. Частота больных 5 : 100 000 или 1 : 20 000. Так как зигота формируется в результате слияния двух гамет, то, чтобы узнать частоту мутаций на одну гамету за одно поколение, надо знаменатель умножить на 2. Частоту доминантных мутаций можно выразить формулой: $M =$

$$= \frac{n}{2N}, \text{ где } n \text{ — частота спорадических случаев, } N \text{ — общее число рождений. В данном примере } M =$$

$$= \frac{5}{2 \times 100\,000} = 5/200\,000 = 1/40\,000 = 0,000025 =$$

$$= 2,5 \times 10^{-5} \text{ мутаций за одно поколение.}$$

Однако из-за разной пенетрантности патологического гена тот или иной больной родитель может быть не учтен или оба родителя будут ошибочно учтены как здоровые. Кроме того, многие заболевания гетерогенны и имеют ряд фенкопий. Поэтому прямой метод таит возможность ошибочных выводов. Чтобы избежать этих ошибок, применяется косвенный метод. При косвенном методе прежде всего необходимо определить коэффициент размножения и коэффициент приспособляемости. Под последним понимается отношение количества потомков у больных данным доминантным заболеванием к среднему количеству потомков в данной популяции.

Так, в популяции населения одного города родилось 50 000 детей. Из них в 10 семьях выявлено 10 детей с доминантным заболеванием. Всего в этих 10 семьях родилось 15 детей, т. е. коэффициент рождаемости 1,5. В популяции средняя рождаемость 2,5, т. е. на 10 семей родилось 25 детей. Коэффициент приспособляемости в

данном случае $= 15/25$, или $\frac{1,5}{2,5} = 0,6$. Эти данные под-

ставляем в формулу $M = \frac{(1-f)p}{2N}$, где f — коэффициент приспособляемости, p — количество больных детей,

N — количество всех детей, родившихся в данной попу-

ляции. $M = \frac{(1-f)}{2N} = \frac{(1-0,6) \times 10}{2 \times 50\,000} = 4/100\,000 =$
 $= 1/25\,000 = 0,00004 = 4 \times 10^{-5}$.

Может быть применена и другая формула: $1/2f(1-F)$, где f — частоты данной болезни в популяции, F — коэффициент приспособляемости. Подставляем цифры в формулу: $1/2 \times 10/50\,000 = 10/100\,000 \times (1-0,6) =$
 $= 10/100\,000 \times 4/10 = 40/1\,000\,000 = 0,000004 = 4 \times$
 $\times 10^{-6}$.

Для выявления частоты мутаций, сцепленных с X-хромосомой, применяется другая формула: $M = 1/3f \times (1-F)$, где обозначения — как и в предыдущей формуле. При этом надо учитывать только детей мужского пола, как больных, так и здоровых.

Так, в популяции района родилось 10 000 детей мужского пола, из них в 10 семьях родилось 10 мальчиков, больных миопатией Дюшенна. Всего в этих 10 семьях родилось 16 мальчиков, т. е. коэффициент рождаемости 1,6. В популяции населения района коэффициент рож-

даемости мальчиков 2,0. Коэффициент приспособляемости равняется $1,6/2,0 = 0,8$. Подставляем цифровые данные в формулу: $M = 1/3 \times 1/10\ 000 (1-0,8) = 1/30\ 000 \times 2/10 \times 2/300\ 000 = 0,0000066 = 6,6 \times 10^{-6}$. Таким образом мы нашли частоту мутаций гена, ответственного за миопатию Дюшенна.

Для определения частоты рецессивных мутаций применяется следующая формула $M=f \times (1-F)$ (обозначения — как в вышеприведенных формулах).

В популяции населения района родилось 6000 детей. В 15 семьях выявлено 20 больных рецессивными заболеваниями, а всего в этих 15 семьях родилось 25 детей. Средняя рождаемость в этих семьях $25/15 = 1,6$. Средняя рождаемость в популяции 2,2, т. е. на 10 семей родилось 22 детей. Коэффициент приспособляемости $= 1,6/2,2 = 0,7$. Подставляем цифры в формулу: $M = 20/6000 \times (1-0,7) = 1/300 \times (1-0,7) = 1/300 + 3/10 = 3/3000 = 1/1000 = 0,001 = 1 \times 10^{-3}$. Получаем частоту рецессивных мутаций.

Глава 5

БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Основоположником близнецового метода исследования был английский ученый Ф. Гальтон, который предложил этот метод для определения роли наследственности и среды в развитии психических свойств человека. Опубликованная им в 1876 г. работа возбудила интерес к этому методу, но наибольшего развития он достиг после того, как стало возможным дифференцировать однояйцевых близнецов (монозиготных, идентичных) от двуяйцевых (дизиготных, неидентичных).

Монозиготные близнецы возникают из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом, благодаря делению зиготы на два зародыша. Поэтому их генотип идентичен (они всегда одного пола). Они имеют 100 % общих генов.

Дизиготные близнецы возникают вследствие одновременного оплодотворения двух или больше яйцеклеток. Это может произойти из-за одновременного образования двух яйцеклеток в двух фолликулах или образования двух яиц в одном фолликуле, или же вследствие того, что второе редукционное тельце остается такого же размера, как и нормальное яйцо.

Дизиготные близнецы — это сибсы (братья или сестры), но родившиеся одновременно. У них 50 % общих генов. Частота рождения близнецов в разных странах в среднем равна 1 : 86 — 1 : 88. Из них приблизительно 1/4 — однояйцевые, а 3/4 — двуяйцевые. Вероятность многоплодной беременности с увеличением количества плодов уменьшается. По закону Г. Эллин (1895), чем многоплоднее роды, тем они встречаются реже. Если вероятность рождения двойни = $1 p$, то тройни — $1 p^2$, четверни — $1 p^3$ и т. п.

Монозиготные близнецы всегда одного пола, а дизиготные могут быть как однополые, так и разнополые. Если близнецы разнополые, то, естественно, они дизиготные, если же одного пола, то дифференцировать монозиготных и дизиготных близнецов нелегко. Если два плода рождаются в одном хорионе, то много данных за их монозиготность.

Частота рождения двуяйцевых близнецов в разных популяциях неодинакова, тогда как частота рождения однояйцевых близнецов примерно одинакова во всех популяциях.

Дуяйцевые близнецы чаще рождаются у женщин в возрасте 40—45 лет, а также у женщин, лечившихся гонадотропными гормонами. Склонность к рождению двуяйцевых близнецов передается по материнской линии.

Для идентификации близнецов применяется ряд методов:

1. Полисимптомный метод Г. Сименса.
2. Портретная идентификация по А. М. Зимину и Н. Г. Липовецкой.
3. Иммунологический: по эритроцитарным изоантигенам, которые обладают 100 %-й пенетрантностью (группы крови системы АВ0, MN, резус и др.), сывороточным белкам (гаптоглобулин, Y-глобулин, трансферрин).
4. Исследование слюны. Определение чувствительности к раствору фенилтиокарбамида.
5. Дерматоглифическое исследование.
6. Электрофорез сыворотки крови в полиакриламидном геле.
7. Реакция бласт-трансформации в смешанной культуре лимфоцитов.
8. Трансплантационный тест (перекрестная пересадка кожи близнецов).
9. Анкетный метод.

Г. Сименс (1924) разработал полисимптомный метод идентификации близнецов. Учитываются многие фенотипические свойства организма: 1. Пигментация (волос, глаз, кожи). 2. Форма волос и особенности волосяного покрова на голове, на теле. 3. Форма ушной раковины, носа, губ, ногтей, форма тела. 4. Пальцевые узоры и др.

Метод Сименса может быть применен у тех детей-близнецов после 6-летнего возраста, которые не имеют никаких дефектов развития.

В. М. Полонский и Е. Г. Лилъни (1974) предлагают диагностировать зиготность близнецов методом анкетирования. В анкете представлено 12 вопросов для самих близнецов и 4 вопроса для их родителей.

Близнецам предлагают следующие вопросы: 1. Похожи ли вы на своего близнеца (двойника)? (Ответы: Я похож на своего двойника. Я не очень похож на своего двойника). 2. Часто ли родители путают вас? (Ответы: мои родители иногда путают нас. Мои родители никогда не путают нас). 3. Часто ли учителя в школе путают вас? (Ответы: учителя в школе иногда путают нас). 4. Часто ли ваши друзья путают вас? (Ответы: мои друзья иногда путают нас. Мои друзья никогда не путают нас) и т. д.

Родителям задают следующие вопросы: 1. Путали ли вы своих близнецов? (Часто, иногда, никогда). 2. Путали ли ваших близнецов учителя? (Часто, иногда, никогда). 3. Путали ли ваших близнецов родственники? Товарищи? (Часто, иногда, никогда). 4. Путали ли ваших близнецов их друзья? (Часто, иногда, никогда).

Из 63 обследованных авторами близнецов совпадение с другими методами (метод подобия, метод серологического анализа) было в 59 случаях. Ошибка не превышала $6,3+3,1\%$. Однако, как указывают и сами авторы, этот метод является не окончательным, а предварительным и применяется при большом количестве пар близнецов.

Лучший метод диагноза зиготных близнецов — сравнение по большому количеству генетических признаков, которые имеют большую пенетрантность (пол, окраска глаз, группы крови АВ0, MN, резус-фактор, секреторство, ощущение вкуса раствора фенилтиокарбамида, характер ЭЭГ кривой, электрофорез белков сыворотки крови). Самым достоверным критерием монозиготности близ-

нецов является приживление трансплантата от одного близнеца на другом и наоборот.

Близнецовый метод базируется на том, что монозиготные близнецы имеют 100 % общих генов, а дизиготные — 50 %. Поэтому если какой-либо признак или свойство индивида формируется под влиянием внешней среды, то различие (дискордантность) между дизиготными и монозиготными близнецами будет незначительным. Если этот признак формируется в основном под влиянием генетических особенностей организма, то различие будет более выраженным, а сходство между монозиготными близнецами будет более значительным, чем между дизиготными близнецами.

Таким образом, основной прием близнецового метода исследования — сравнение внутрипарного сходства (конкордантности) фенотипов у монозиготных и дизиготных близнецов.

С помощью близнецового метода исследования можно изучать значение наследственности и среды в формировании физиологических особенностей организма и в развитии заболеваний, корреляцию между признаками и функциями, а также факторы, которые усиливают или ослабляют влияние внешней среды. Кроме качественных признаков близнецовым методом можно изучать и количественные. При изучении количественных признаков (рост, масса тела, продолжительность жизни) вычисляется коэффициент генетической детерминации, или коэффициент наследуемости по М. В. Игнатову (1934): $h^2 = 2(RMB - RDB)$, где RMB и RDB — конкордантность монозиготных и дизиготных близнецов.

При изучении качественных признаков (альбинизм, ахондроплазия, колобома) в определенной популяции регистрируются лица, у которых имеется данный признак. Затем выбирают всех близнецов из данной популяции, в которой можно изучить данный признак. Устанавливают зиготность близнецов, после чего производится обработка материала. Регистрируются все пары монозиготных и дизиготных близнецов, где у обоих близнецов имеется данный признак (конкордантные пары), и те пары близнецов, где данный признак есть только у одного близнеца (дискордантные пары).

При изучении роли наследственности в происхождении того или иного признака производят расчет по формуле К. Хольцингера: коэффициент наследуемости $H =$

$$= \frac{\% \text{ сходства МБ} - \% \text{ сходства ДБ}}{100 - \% \text{ сходства ДБ}}. \text{ При } H = 1 \text{ вся из-}$$

менчивость в популяции обусловлена наследственностью. $H=0$ вся изменчивость вызвана средовым фактором. Влияние среды S выражается формулой $S=100\%$, где H — коэффициент наследуемости, или показатель Хольцингера (H) (1929), который характеризует долю наследственности в изменчивости признака. Чем выше коэффициент H , тем большее значение наследственности в формировании данного признака. Так как в норме H практически не бывает 1,0, то, если он достигает 0,7, считается, что в формировании данного признака имеет значение в основном наследственность, а не внешняя среда.

Роль наследственности и среды в развитии тех или иных признаков организма можно выразить и следующим уравнением:

$$\frac{H}{S} = \frac{\text{Различие ДБ} - \text{Различие МБ}}{\text{Различие МБ}}, \text{ где}$$

H — наследственность, S — среда.

Приведем пример применения формулы Хольцингера при решении вопроса о соотношении наследственных и средовых факторов в развитии некоторых признаков. Например, конкордантность монозиготных близнецов по определенному признаку 80%, а дизиготных по этому признаку 30%. Тогда $H = \frac{80 - 30}{100 - 30} = \frac{50}{70} = 0,71$, или 71%.

$S = 100 - 71 = 29$, или 29%. Итак, данный признак на 71% обусловлен наследственностью, а на 29% — влиянием среды.

Другой пример. Группы крови по системе АВ0у МБ совпадают в 100% случаев, а у ДБ — в 40% случаев.

В том случае $H = \frac{100 - 40}{100 - 40} = 1$, или 100%. Коэффициент наследуемости групп крови у МБ = 100%, т. е. полностью зависит от наследственности.

Изучение конкордантности МБ и ДБ по разным заболеваниям показало, что даже некоторые инфекционные заболевания обусловлены не только наличием инфекции, но и наследственной восприимчивостью или невосприимчивостью к ним индивида.

Датские ученые Харвальд и Хауг провели анализ заболеваемости 15 000 близнецов, родившихся в этой стране за 40 лет (с 1870 по 1910). Исследовались близнецы

Таблица 3. Конкордантность близнецов при различных заболеваниях

Болезни	О. Б.	Д. Б.	Болезни	О. Б.	Д. Б.
Артериальная гипертония	20/80	10/106	Скарлатина	54,6	47,1
Коронарный тромбоз	22/84	22/159	Дифтерия	50,0	37,1
Мозговые кровоизлияния	22/98	16/148	Ветряная оспа	92,8	89,1
Корь	97,4 %	95,7 %	Свинка	88,4	72,1
Коклюш	97,1	92,0	Ангина	51,5	39,7
			Пневмония	32,3	18,4
			Полиомиелит	35,7	6,1
			Туберкулез	52,8	20,6

одного пола. Данные этих исследований представлены в табл. 3.

Таким образом, на основании близнецового метода была установлена генетическая предрасположенность к различным болезням. Этим же методом показано, что продолжительность жизни в определенной мере определяется наследственностью. Близнецовым методом исследования показано, что сосудистые рефлексy в основном определяются генотипом.

Ф. Айала и Дж. Кайгер (1987) приводят таблицу наследуемости некоторых признаков человека, полученных на основании близнецового метода (табл. 4).

Однако пользование формулой Хольцингера дает мало данных, ибо здесь изучение признаков ведется выборочным методом. В последние годы в близнецовый метод были введены формулы, изучающие 2 вида конкордантности — парную и пробандную.

Парная конкордантность (Кр) указывает на долю пар, в которых оба партнера обладают изучаемым признаком (т. е. конкордантные по нему) среди всех пар близнецов популяции, а не выборочно. Ее можно выразить в долях единицы или в процентах. Вычисляют ее отдельно для

МБ и для ДБ по формуле $Kp = \frac{C}{C + D}$, где С — число

конкордантных пар, а Д — число дискордантных пар.

Однако не всегда можно исследовать всех близнецов в данной популяции. Поэтому формула усложняется. Чтобы учесть и тех близнецов, которые не попали в выборку, если исследование велось выборочно, применяет-

Т а б л и ц а 4. Наследуемость признаков

Признаки	Наследуе- мость
Телосложение	0,81
Рост в положении сидя	0,76
Масса	0,78
Головной индекс	0,75
Индекс интеллектуальности по Бине	0,68
Индекс интеллектуальности по Отису	0,80
Вербальные способности	0,68
Арифметические способности	0,68
Способности к естественным наукам	0,34
Способности к истории и литературе	0,45
Орфографические способности	0,53
Скорость постукивания ногой	0,50

ся другая формула: $Kp = \frac{1/2(C + X)}{1/2(C + X) + D}$, где D — число

дискордантных пар, C — число конкордантных пар, в которых пробандом был только один партнер; X — число пар, в которых носителями были оба партнера.

После определения парных конкордантностей для монозиготных и дизиготных близнецов эти данные вводят в формулу Хольцингера и рассчитывают коэффициент наследуемости признака.

Например, исследовали 80 пар МБ. У 50 пар имели признак оба близнеца (x), у 20 пар — только 1 близнец

$$(C), \text{ а у 10 пар его не было (D) } Kp = \frac{1/2(20+50)}{1/2(20+50)} = \\ = \frac{35}{40} = 0,84, \text{ или } 84 \%$$

У 340 пар ДБ были получены соответственно: X = 30 пар, C = 60 пар, D = 250 пар.

$$\text{Тогда } Kp = \frac{1/2(60+30)}{1/2(60+30)+250} = 0,10, \text{ или } 10 \%$$

Подставим эти данные в формулу Хольцингера, получим: $H = \frac{КОБ - КРБ}{100 - КРБ} = \frac{84 - 10}{100 - 10} = \frac{74}{90} = 0,82$, или 82 %, а $C = 100 - 82 = 18$ % влияния среды.

На основании изучения распространения различных заболеваний среди монозиготных и дизиготных близнецов

Т а б л и ц а 5. Частота совпадения группы крови и различных заболеваний у близнецов, развивающихся в одинаковых условиях, %

Признак или заболевание	ОБ		ДБ (одного пола)	
	совпаде-ние	несовпа-дение	совпаде-ние	несовпа-дение
Группы крови АВО	100,0	0	64	36
Астма	96	4	94	6
Шизофрения	86	14	14	84
Диабет	84	16	37	63
Туберкулез	69	31	25	75
Опухоли одинакового типа	59	41	24	76
Паралитический полиомиелит	36	64	6	94
Аппендицит	29	71	16	84
Гипертония	25	75	9,4	90,6
Кровоизлияние в мозг	22,4	77,6	10,8	89,2
Инфаркт миокарда	19,6	80,4	15,5	84,5

было установлено, что конкордантность у монозиготных близнецов значительно выше, чем у дизиготных при ряде заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, заболевания скелета, внутренних органов, косолапость, врожденный вывих бедра, врожденный стеноз привратника, расщепление верхней губы, сахарный диабет), ряде инфекционных заболеваний (инфекционный гепатит, полиомиелит, туберкулез легких, пневмония, ангина и др.) (табл. 5).

Конкордантность монозиготных и дизиготных близнецов по физиологическим константам (артериальному давлению, частоте пульса, сахарным кривым, возрасту появления менструаций, продолжительности жизни и др.) разная.

Для более точного учета роли наследственности и среды в формировании признака или развития заболевания было введено понятие пробандной конкордантности (относительное число носителей патологического признака среди всех монозиготных и дизиготных близнецов, попавших в поле зрения, $K_{пр}$).

Пробандная конкордантность отражает среднюю пенетрантность того или иного гена или полигенов, определяющих данный признак. Она также вычисляется отдельно для монозиготных и дизиготных близнецов по

формуле $K_{пр} = \frac{C + 2C^2}{C + 2C^2 + D}$, где C — число пар, у кото-

рых был зарегистрирован только один партнер; C^2 — число конкордантных пар, где партнеры были зарегистрированы независимо друг от друга; D — число дискордантных пар.

Если проведен полный учет близнецовых пар данной популяции, то формула упрощается и принимает следующий вид:

$$K_{\text{пр}} = \frac{2C^2}{2C^2 + D}.$$

С помощью пробандной конкордантности можно определить, одним или двумя генами детерминируется данный признак. При монозиготности $K_{\text{пр}}=1,0$, в случае дизиготности — 0,5 при доминантном наследовании и 0,25 — при рецессивном.

Для того чтобы на основании близнецового метода получить достоверные данные, необходимо исследовать большое количество близнецов, а не отдельные интересные случаи. Для правильного суждения надо изучать одновременно как монозиготных, так и дизиготных близнецов одного и того же пола, одного и того же возраста. Причем на одну пару монозиготных близнецов надо обследовать 3 пары дизиготных, так как дизиготных близнецов рождается в три раза больше, чем монозиготных.

Кроме одновременного изучения монозиготных и дизиготных близнецов проводится исследование только одних монозиготных близнецов. В 30-е годы в медико-генетическом институте в нашей стране было начато изучение разлученных монозиготных близнецов, когда по каким-либо причинам близнецы вместе не жили. Оно дает очень ценные данные о значении наследственности и среды в формировании тех или иных качеств. Эти данные сравнивают с данными, полученными при исследовании близнецов, живущих вместе, и определяют коэффициент внутривпарной корреляции по формуле

$$E = \frac{(MZB) - (MZP)}{1 - (MZP)},$$

где MZB — число конкордантных монозиготных пар близнецов, воспитывающихся вместе; MZP — число конкордантных монозиготных пар, воспитывающихся раздельно.

Так, с помощью этого метода было показано, что УФ-облучение при витаминно-Д-резистентном рахите и

Таблица 6. Таблица конкордантности

Заболевания	Число близнецов	Конкордантность, %	Дискордантность, %
Корь	189	95	5
Скарлатина	31	64	36
Туберкулез	190	74	26
Некоторые типы опухолей	62	58	42
Диабет	63	84	16
Слабоумие	126	91	9

бронхоадените нецелесообразно. Этим же методом была установлена корреляция между различными признаками или функциями. Так, зубец Т на ЭКГ в I-м отведении, уровень артериального давления и систолический показатель коррелируют между собой. Высота зубца Т ЭКГ коррелирует с размерами левого желудочка сердца.

Изучение раздельно воспитанных и живущих в разных условиях среды монозиготных близнецов показало, что размеры скелета, скорость роста головы меняются мало, масса меняется больше, а психические свойства — еще больше. Близнецовый метод может быть использован для проверки эффективности терапевтических мероприятий при разных заболеваниях, а также при изучении экспрессивности и пенетрантности генов, вызывающих наследственные заболевания.

Однако этот метод не получил широкого распространения. В мировой литературе описано не более 130 таких наблюдений (И. В. Равич-Щербо, 1978).

Американские авторы (Ф. Айала и Дж. Кайгер, 1987) приводят данные о разной конкордантности однойяцевых близнецов по ряду заболеваний (табл. 6).

Это объясняется разными условиями их жизни.

А. Газзел (1929) предложил метод контроля по партнеру, или метод близнеца-свидетеля. Из двух монозиготных близнецов один подвергается взаимодействию того или иного фактора, а второй служит как бы контролем. Этим методом можно изучать норму реакции того или иного генотипа, влияние фармакологических средств, приспособляемость индивидуума к условиям окружающей среды и т. д., оценивать методы обучения, исследовать онтогенез физического и психического развития, влияние на них факторов питания и т. д.

Метод близнеца-свидетеля является очень экономич-

ным, так как дает возможность при небольшом количестве наблюдений получить ценную информацию. Этим методом было установлено, что фактически любой признак организма, который проявляется по-разному в разных конкретных условиях среды, определяется его генетической конституцией.

Однако близнецовый метод имеет ряд недостатков, например, не всегда точно диагностируется зиготность близнецов. Иногда монозиготные близнецы могут сильно различаться между собой из-за инактивации разных X-хромосом (эффект Лайон), поэтому их принимают за дизиготных. Близнецы сравнительно редки в популяциях человека и т. д. Однако, несмотря на недостатки и трудности, близнецовый метод является одним из основных методов исследования в антропогенетике и медицинской генетике.

В нашей стране исследование близнецов было широко проведено в медико-генетическом институте в 1934—1936 гг. (В. В. Бунак, М. В. Игнатов, И. Б. Гуревич, Беркович, Соболева и др.).

Глава 6

ИЗУЧЕНИЕ КОЖНЫХ ГРЕБЕШКОВЫХ УЗОРОВ ПАЛЬЦЕВ И ЛАДОНЕЙ (ДЕРМАТОГЛИФИКА) И СГИБАТЕЛЬНЫХ ЛАДОННЫХ БОРОЗД (ПАЛЬМОСКОПИЯ)

В генетических исследованиях большое распространение получило изучение гребешковых узоров пальцев рук, предложенное английским ученым Ф. Гальтоном (1892). Ф. Гальтон установил, что указанные узоры для каждого человека являются индивидуальными и не изменяются в течение всей жизни. На этом основании он рекомендовал английской полиции Скотланд-Ярду по отпечаткам пальцев идентифицировать преступников, благодаря чему Скотланд-Ярд прославился на весь мир как эффективная организация по борьбе с преступностью (и это, несмотря на критическое отношение к ней Шерлока Холмса в произведениях знаменитого Конан-Дойля).

Однако история изучения кожных рисунков пальцев и ладоней берет начало в более древние времена. Еще Н. Гревс (1684) и М. М. Мальпиги (1686) указывали на



Рис. 20. Ладонные поля

разнообразии кожных рисунков ладоней и пальцев человека, а Я. Пуркинье (1823) предложил первую классификацию рельефа кожных узоров, которую уточнил и дополнил Ф. Гальтон. Последний выделял 30 вариантов узоров.

В последующие годы изучением кожных узоров человека занимался ряд зарубежных и отечественных ученых: Г. Кумминс, Ц. Мидло, В. И. Лебедев (1912), П. И. Семеновский (1923), И. В. Волоцкий (1936), Т. Г. Гладкова (1966) и др. Кумминс и Ц. Мидло (1943) предложили классификацию кожных узоров пальцев и ладоней, которой придерживаются ученые и в настоящее время.

Ладонный рельеф человека очень сложный. На ладони различают 14 полей и 11 подушечек, которые размещаются на полях (рис. 20). 5 подушечек располагаются на концевых фалангах пальцев (концевые подушечки), 4 — против межпальцевых промежутков (межпальцевые подушечки). Выделяют также две ладонные подушечки — на тенаре и гипотенаре.

На возвышенных частях подушечек заметны кожные гребешки — линейные утолщения эпидермиса. Изучение рисунка кожных гребешков подушечек пальцев является предметом дактилоглифики (дактилоскопии). Гребешки наблюдаются и на остальных семи подушечках, а также на волярной поверхности средней и основной фаланги пальцев.

На возвышенных частях подушечек заметны кожные гребешки — линейные утолщения эпидермиса. Изучение рисунка кожных гребешков подушечек пальцев является предметом дактилоглифики (дактилоскопии). Гребешки наблюдаются и на остальных семи подушечках, а также на волярной поверхности средней и основной фаланги пальцев.

Изучение гребешковых узоров на пальцах и ладонях и составляет предмет дерматоглифики (гр. *derma* — кожа, *grafe* — графировать).

На пальцевых и ладонных подушечках кожные гребешки идут потоками. Точки встречи трех потоков гребешков образуют трирадиусы, или дельты. На каждой из четырех межпальцевых подушечек есть трирадиусы, которые обозначаются малыми буквами латинского алфавита (a, b, c, d), начиная от указательного пальца (a) и кончая мизинцем (d). Дистальные радианты этих трирадиусов охватывают основания пальцев, а проксимальные образуют главные ладонные линии, обозначаемые большими буквами латинского алфавита (A, B, C, D).

Рис. 21. Ладонные подушечки, трирадиусы и главные ладонные линии (по Лалаевой, 1974), А, В, С, D — главные ладонные линии, а, b, c, d — пальцевые трирадиусы; t, t', t'' — осевые ладонные трирадиусы



Они идут по ладони, варьируя в своих окончаниях на разных полях, которые обозначают арабскими цифрами (рис. 21).

Ладонь дистально ограничена пястно-фалангеальными сгибательными бороздами, а проксимально — запястной, или браслетной, сгибательной бороздой.

По продольной оси ладони между тенаром и гипотенаром, где сходятся три системы гребешковых линий — тенарная, гипотенарная и браслетная, образуется трирадиус, обозначаемый малой латинской буквой t. Дистальнее на ладони находится центральный осевой трирадиус, обозначаемый той же буквой с двумя апострофами (t''), а между ними — промежуточный, обозначаемый этой же буквой с одним апострофом (t'). Эти трирадиусы часто варьируют и не всегда бывают одновременно у одного и того же субъекта.

Между трирадиусами a, t, d измеряют угол, который у здоровых людей не превышает 57°. Для некоторых целей может определяться карпальный трирадиус по величине угла atd. Если этот угол не больше 60°, то карпальный трирадиус определяется как t. Если он больше 60°, но не больше 80°, то как t'. Если же он больше 80°, то обозначается как t''. При болезни Дауна он достигает 81°, а при трисомии по 13-й хромосоме — до 108° (Н. Фрей, 1975).

Гребешковые узоры обычно изучают под лупой или делают отпечатки узоров с помощью типографской краски на чистой белой меловой бумаге или целлофане или же на фотобумаге — дерматография (А. М. Беневольский, 1970).

Как на кончиках пальцев, так и на ладонных возвышениях (подушечках) наблюдаются различные папиллярные узоры. Ф. Гальтон выделил три формы узоров: завитки (Whorl), петли (Loop) и дуги (Arch). Их обозначают начальными буквами этих слов W, L, A (рис. 22).

По М. В. Болоцкому (1936), завитки чаще бывают на

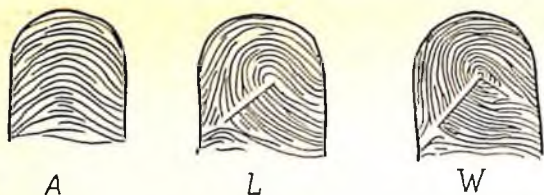


Рис. 22. Рельеф папиллярных узоров на подушечках концевых фаланг пальцев руки

концевых фалангах 1-го и 4-го пальцев, петли — на 5-м и 3-м, а дуги — на 2-м и 3-м пальцах. Петли могут быть открытыми как в ульнарную, так и в радиальную сторону. Их направление обозначают первой буквой этих слов. Символ U обозначает петлю, открытую в ультарную сторону, символ R — в радиарную. Таким образом, в настоящее время выделяют 4 типа пальцевых папиллярных узоров — W, U, R, A. В дугах потоки гребешковых линий не пересекаются. Таким образом в дуге нет трирадиуса, или дельты, в петле есть одна дельта, а в завитке — две дельты. Реже встречаются составные или сложные узоры, которые имеют один или несколько трирадиусов. Гальтон их включал в состав завитков.

Мацупура и Масуда (1957) предложили биологическую классификацию, в которой сложные узоры выделены в отдельные формы. Таким образом получается 6 форм узоров: A — дуги, AL — петлевые дуги, L — петли, LW — завитковые петли, W — завитки, WA — дугообразные завитки.

Гальтон предложил записывать пальцевые узоры начальными латинскими буквами каждой формы узора в строчку, начиная от 5-го пальца левой руки и кончая 5-м пальцем правой руки. В. Уайдлер стал производить запись в виде дроби. В числителе обозначают символы для правой руки, а в знаменателе — для левой, только запись начинается с 1-го пальца и кончается 5-м. Например, на правой руке на 1-м пальце — завиток, на 2-м — дуга, на 3-м — петля, открытая в радиальную сторону, на 4-м — завиток, а на 5-м — петля, открытая в ульнарную сторону; на левой на 1-м и 4-м пальцах — завитки, а на остальных 3-х — ульнарные дуги. Записать

эту формулу можно так: $\frac{\text{WARWU}}{\text{WUWU}}$.

М. В. Волоцкий буквенную формулу заменил цифровой, в которой отмечаются количество дельт для каждой руки, а затем подсчитывают общее количество дельт на всех 10 пальцах. Указанная формула в цифровом выражении будет выглядеть так: 20121 (6), 21121 (7) = 13. Но здесь не видно, в какую сторону (ульнарную или радиальную) открыты петли, а это важно в генетических исследованиях. Поэтому буквенное обозначение более наглядно.

Кроме дельтового счета изучают и другие количественные показатели дерматолифики:

1. Общий гребневой счет на концевых фалангах пальцев — сумма папиллярных линий между центром узора и дельтой на всех 10 пальцах.

2. Гребневой счет $a - b$ — количество гребешков на прямой линии, проведенной между a - и b -трирадиусами.

3. Частоту отдельных узоров, т. е. отношение числа узоров того или иного типа (дуги, петли радиарные, петли ульнарные, завитки) к общему числу учтенных узоров.

Гребневой счет уменьшается с увеличением количества X-хромосом в кариотипе. При синдроме Шерешевского — Тернера (XO) он наибольший, при синдроме Кляйнфельтера XXXXY — наименьший. Так, по Wendt и др. (1971), при XO он равен 180, при XXXXY — 50, а при синдроме XXXXX — 0, так как при этом синдроме на всех 10 пальцевых подушечках наблюдаются только петли (A) и дельт не образуется.

В норме гребневой счет для женщины равен в среднем 120, а для мужчины — 140. Для отдельного пальца он доходит до 15—20.

В популяционных исследованиях используется ряд индексов, отражающих в основном дельтовый показатель, т. е. отношение петель и завитков на всех десяти пальцах по формуле $\frac{A + 2W}{10}$. Наиболее широкое применение имеет формула $K_{10} = \frac{A + 2}{A + L + W} \times 10$, а также следующие индексы: индекс Фуругаты (И. Ф.) = $\frac{W}{L} \times 100$, индекс Данкмеера (И. Д.) = $\frac{A}{W} \times 100$, индекс Пола (И. П.) = $\frac{A}{L} \times 100$, а также индекс Ушара (И. У.) =

$$= \frac{\text{расстояние от } \dot{t} \text{ до браслетной складки}}{\text{расстояние от } \dot{t} \text{ до линии}} \times 100 \%. \text{ Составле-}$$

ны таблицы показателей дерматоглифики, характерные для многих наследственных заболеваний.

При изучении кожного рельефа ладони исследуют: 1) ход главных ладонных линий А, В, С, D; 2) ладонные узоры на тенаре и гипотенаре; 3) осевые трирадиусы.

Запись хода главных ладонных линий начинается с линии D, затем С, В, А. Например, линия D идет на одиннадцатое поле, линии С нет, линия В — на 7-е поле, а линия А — на 3-е поле. В этом случае ход их можно в цифровом выражении представить: 11, 0, 7, 3.

На гипотенаре чаще всего встречаются дуги, открытые в ульнарную сторону (А u), реже — в карпальную (А k) и радиарную стороны (А R), или другие рисунки. На тенаре гребневые потоки идут прямо и определенных рисунков не образуют.

К патологическим рисункам следует отнести наличие нескольких дуг на пальцах рук, окончание линии А на полях 1, 2 или 5", радиальные петли на 1, 4 и 5-м пальцах рук, а также наличие дуговых узоров на больших пальцах ног. В этих случаях можно подозревать хромосомную патологию, и поэтому здесь необходимо тщательное исследование кариотипа.

Кожные узоры наследственно определены. Характер наследования окончательно не выяснен, однако больше всего данных за полигенный тип их наследования.

На каждый узор пальцевых подушечек и ладоней большее влияние оказывает мать, чем отец, через цитоплазматическую наследственность. Некоторые их детали наследуются довольно четко через цитоплазматическую наследственность. Так, направление главной ладонной линии D у родителей и детей одинаковое. Редко встречающаяся радиарная дуга на гипотенаре, как правило, передается детям. В браках людей с большим количеством завитков не было детей, не имеющих хотя бы одного завитка. Если у обоих родителей от 14 до 20 дельт, то у их детей было не меньше 7 дельт. Наследственно определяется ход главных ладонных линий А В С D и гребневой счет между а и b трирадиусами.

Дерматоглифические исследования важны при идентификации зиготности близнецов. Для более точной диагностики зиготности надо исследовать возможно большее количество признаков.

А. Стокс считает, что если из 10 пар гомологичных пальцев не менее 7 имеют сходные узоры (т. е. конкорданты), то эту пару близнецов можно считать однойцевыми, при сходстве 4—5 пальцев — двуяйцевыми.

По количественным показателям дерматоглифики корреляция между однойцевыми близнецами приближается к единице, в то время как в парах двуяйцевых близнецов она не превышает 0,3—0,5.

М. В. Волоцкий считает, что для определения зиготности близнецов большое значение имеет так называемый тотальный способ, т. е. определение дельтового счета. Изучение дельтового индекса показало, что этот метод сопряжен с наименьшим количеством ошибок.

Необходимо исследовать также и ладонные узоры, линии А, В, С, D, осевые трирадиусы, рисунок на тенаре и гипотенаре, межпальцевых подушечках, анализировать гребневой счет и т. д.

Некоторые ученые придают большое значение гребневой ширине, т. е. числу гребней на 1 см. Если средняя по этому показателю для 10 пальцев отличается у пары близнецов более чем по двум гребешкам, то это говорит о дизиготности близнецов.

Применение дерматоглифики в спорном отцовстве требует большой осторожности. Установлено, что если у ребенка есть двойная петля, то она должна быть и у родителей. Но если у родителей есть двойная петля, а у ребенка ее нет, то доказательство отцовства здесь невозможно, так как она не всегда наследуется. Н. Мюллер и К. Нюренберг считают, что по наследству передаются эллиптические, циркулярные и промежуточные формы узоров. В противоположность этому, другие авторы полагают, что более ценным является сравнение аналогичных линий и типов узоров у родителей и детей. Для правильных выводов необходимо проводить анализ многих элементов, а не отдельных узоров. Имеют значение и маленькие узорные признаки — минуции. Венгерский ученый Окреса методом целлофанодактилоскопии показал, что узор каждого ребенка несет в себе некоторые детали гомологичного пальца одного из родителей.

И. С. Гусев и др. (1969) считают, что наследуются не отдельные рисунки, а тип пальцевых узоров. Они выделяют 6 типов: А. Одновариантные: только одни дуги (А), петли (L), завитки (W). Б. Двухвариантные: дуги и петли (А+L); петли и завитки (L+W). В. Все три вариан-

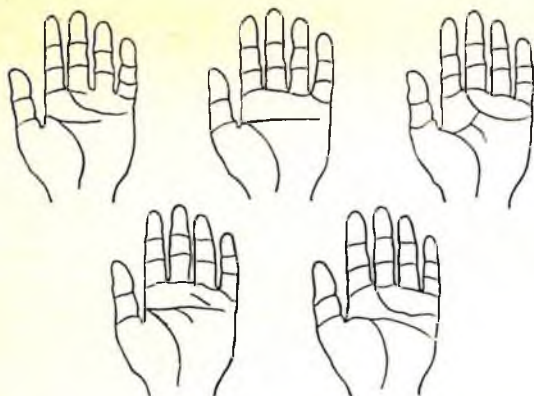


Рис. 23. Варианты ладонных сгибательных борозд (по Шмидту, 1970)

та — дуги, петли и завитки (A+L+W). В последние годы в связи с изучением хромосомных заболеваний дерматоглифика получила новое направление. В настоящее время придается значение и сгибательным бороздам ладони и пальцев, а также углу между трирадиусами и другим деталям (рис. 22, Schmidt, 1976; Г. И. Лазюк, 1979).

Изучение людей с хромосомными болезнями показало, что у них меняется не только рисунок пальцевых и ладонных узоров, но и характер основных сгибательных борозд на коже ладоней.

А. М. Лалаева (1974) указывает, что при болезни Дауна отмечается высокая частота ульнарных петель на кончиках пальцев, но редко встречаются завитки, вследствие чего уменьшается дельтовый индекс. Карпальный трирадиус располагается дистально, занимая положение t'' . Угол atd увеличен и приближается к $60^\circ-80^\circ$. На гипотенаре отмечаются ульнарные петли, поперечных же сгибательных борозд на ладони не две, а одна — четырехпальцевая борозда (рис. 23).

При синдроме Клайнфельтера увеличена частота дуг, поэтому уменьшен дельтовый индекс и общий гребневой счет.

При синдроме Шерешевского — Тернера, наоборот, гребневой счет увеличен.

В Киевском НИИ эндокринологии и обмена веществ проведено дерматологическое исследование большой

Таблица 7. Диагностическая ценность наиболее информативных показателей в баллах (синдром Шерешевского — Тернера)

Показатель	Баллы
Окончание главной ладонной линии А справа в поле 2	3
» » » » А справа в поле 3	2
» » » » А слева в поле 2	3
» » » » А слева в поле 11	3
» » » » Б слева в поле 2	3
S-образный узор на правом гипотенаре	2
T-образный узор на правом тенаре и 1-й межпальцевой подушечке	3
Завиток на левом гипотенаре	2
S-образный узор на »	4
LR — на левом тенаре и первой межпальцевой подушечке	4
L — на 2-й межпальцевой подушечке слева	3
Гребневой счет справа 100	3
Гребневой счет суммарный 200	3
A — 4	3
LW — 9	2
W — 2	2
W — 7	4
Ульнарное расположение левого осевого ладонного трирадиуса	2
Индекс Ушара справа, равный 20—34 %	2
» слева, равный 20—34 %	2
Дельтовый индекс 6	3
Дельтовый индекс 12	3
Дельтовый индекс 17	4
Прерывистость папиллярных линий	3

группы больных с врожденными аномалиями полового развития, в том числе и с синдромом Шерешевского — Тернера.

На основании проведенных исследований в 1983 г. были опубликованы методические рекомендации. По данным их авторов (Е. А. Бенникова и др.), для больных синдромом Шерешевского — Тернера характерны специфические изменения дерматоглифики, на основании которых можно диагностировать данное заболевание даже без изучения кариотипа.

Авторы составили таблицу наиболее информативных отклонений дерматоглифических показателей при различной наследственной патологии, оценив их в баллах (табл. 7).

Если у больного отмечается совпадение каких-либо из указанных показателей, то учитываются соответствующие

ющие баллы, затем они суммируются и сумма умножается на число совпадений. Получается соответствующая цифра, обозначаемая буквой β .

Например, у больной с нечеткой клинической картиной синдрома Шерешевского — Тернера было совпадение 4 показателей:

1. Окончание главной ладонной линии А справа в поле 2. Этому показателю соответствует 3 балла.

2. S-образный узор на левом гипотенаре — 4 балла.

3. Суммарный гребневой счет больше 200 — 3 балла.

4. 9 ульнарных петель на пальцевых подушечках — 2 балла. Итак, $\beta = (3+4+3+2) \times 4 = 48$.

По данным Е. А. Бенниковой и соавторов, величина индекса у здоровых женщин никогда не превышает 32—36, а в среднем этот индекс равен 6,6. У больных же с синдромом Шерешевского — Тернера он достигает 200 и более (в среднем равняется 70,1).

Вероятность синдрома Шерешевского — Тернера в % вычисляется по формуле $Y = (2,1\beta + 5,0)$.

Согласно полученным данным, в этом случае $Y = 2,1 \times 48 + 5,0 = 105,8$, т. е. больше 100 %.

При β более 45 % диагноз синдрома Шерешевского — Тернера можно считать несомненным.

При β от 0 до 36 % и наличии клинической картины для постановки диагноза требуются дополнительные исследования — определение количества полового хроматина и изучение карнотипа.

Половой хроматин образуется в клетках, в которых две и больше X-хромосом. К хроматинотрицательным пациентам относят лиц, у которых выявлено дополнительное телоце Барра менее чем в 5 % исследованных клеток. К хроматинположительным относят тех, у которых половой хроматин выявлен в 15 % клеток и больше, а лиц с 6—14 % клеток с половым хроматином относят к промежуточным.

Дерматоглифические изменения определяются и при других хромосомных аберрациях. Так, при синдроме «кошачьего крика» наблюдаются преимущественно ульнарные петли, дистальное расположение осевого (карпального) трирадиуса, наличие завитков и радиальных петель на гипотенаре.

Менее изучены дерматоглифические изменения при молекулярных наследственных, моно- и полигенных наследственных заболеваниях. Есть указания на то, что при

шизофрении уменьшен гребневой счет и увеличен угол α . При миаستنнии увеличены количество завитков и общий гребневой счет. При лимфоидной лейкемии выявляется четырехпальцевая поперечная сгибательная борозда, как и при болезни Дауна.

Однако эти исследования фактически только начаты и здесь пока нет окончательных обобщений.

Мы изучили расположение сгибательных ладонных борозд и пальцевые папиллярные узоры у здоровых лиц разного возраста и отобрали комплекс дерматоглифических особенностей, который характерен для долгожителей. Таким образом по дерматоглифическим маркерам можно у детей определить наследственную предрасположенность к долголетию (А. М. Загария, Г. Д. Бердышев, 1988; Ш. А. Асадов и Г. Д. Бердышев, 1988). Лиц с дерматоглифическими аномалиями среди долгожителей Азербайджана и Украины мы не встретили. Это еще раз подтверждает вывод: долгожителями становятся люди с нормальным генотипом.

Дерматоглифический метод используется при диагностике зиготности близнецов, установлении отцовства, в криминалистике. Однако главная его ценность — это использование наряду с другими методами в диагностике наследственных заболеваний.

Глава 7

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из-за малодетности современных семей и большой миграции населения такие классические методы исследования в медицинской генетике, как генеалогический, популяционный и близнецовый, в известной степени потеряли свою ценность. На их место становятся более современные методы исследования — биохимический, молекулярно-генетический, генно-инженерный и др. Рассмотрим использование биохимических методов исследования в медицинской генетике.

Большинство наследственных моногенных заболеваний — это дефекты обмена веществ. По классификации ВОЗ, наследственные дефекты обмена веществ делятся на 11 групп, а именно заболевания, обусловленные нарушением:

- 1) аминокислотного обмена;

- 2) углеводного обмена;
- 3) липидного обмена;
- 4) стероидного обмена;
- 5) пуринового и пиримидинового обменов;
- 6) обмена веществ в соединительной ткани, костях и мышцах;
- 7) структуры гема и порфирина;
- 8) обмена веществ в эритроцитах и нарушением их структуры;
- 9) аномалии обмена металлов;
- 10) заболевания, характеризующиеся дефектом транспорта различных веществ;
- 11) заболевания, вызванные аномалиями структуры и функции ферментов и белков плазмы.

К настоящему времени известно более 1000 наследственных заболеваний, обусловленных дефектами обмена веществ. Наибольшую группу составляют заболевания, обусловленные дефектом обмена белков, которые представлены четырьмя классами: а) белки-ферменты, б) структурные белки, в) транспортные белки, г) циркулирующие белки.

Дефекты обмена структурных и циркулирующих белков выявляются изучением строения этих белков (аномальные гемоглобины, ГбФД, псевдохолинэстераза), дефекты обмена белков-ферментов и циркулирующих белков — определением концентрации продуктов метаболизма, осуществляемые данным ферментом, в крови или моче больного.

Большинство наследственных дефектов обмена — это ферментопатии, т. е. нарушения структуры белков-ферментов, участвующих в обмене тех или иных веществ. При этом в организме наблюдаются дефицит конечного продукта обмена и накопление промежуточных продуктов (дериватов или минорных веществ).

Биохимическая диагностика наследственных нарушений обмена в настоящее время проводится в два этапа. На первом этапе с помощью простых «просеивающих», или скринирующих (англ. screen — сито), тестов отбираются предположительные случаи заболеваний, на втором этапе с помощью более точных и более сложных методов подтверждается или отвергается диагноз заболевания.

Скринирующие исследования можно проводить как среди предварительно отобранного контингента лиц с

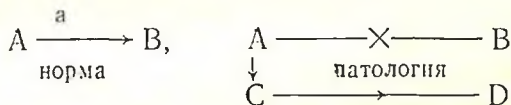
ожидаемыми расстройствами обмена (психиатрические больницы, школы для умственно отсталых детей и т. д.), так и среди невыборочной популяции людей. В первом случае включается максимальное количество доступных тестов для выяснения вопроса, какие дефекты обмена веществ имеют место в данном контингенте. Во втором случае (невыборочная популяция) включается небольшое количество тестов, служащих для выявления тех заболеваний, которые встречаются наиболее часто и которые поддаются лечению, например фенилкетонурия, галактоземия, гемоглобинопатии и т. д.

Биохимические исследования необходимо проводить как можно раньше — в натальный период или на первом году жизни, чтобы можно было своевременно оказать медицинскую помощь. Исследования в более позднем возрасте обычно бывают запоздалыми в смысле возможности терапевтических мероприятий.

Наследственные дефекты обмена веществ биохимически могут быть диагностированы при помощи:

1) определения структуры аномального белка (структурных белков или ферментов таких, как аномальные гемоглобины, псевдохолинэстераза, ГбФД);

2) определения промежуточных продуктов обмена (дериватов или минорных веществ), которые появляются вследствие генетического блока прямой реакции обмена. Это наиболее распространенный метод диагностики различных энзимопатий, хотя и менее точный, чем первый. В норме исходный субстрат А с помощью фермента а превращается в продукт В. При дефекте фермента а эта реакция нарушается. Продукт В не образуется или образуется в недостаточном количестве. Но субстрат А в последнем случае в значительном количестве превращается в другие соединения (минорные или дериваты) — С и D и т. д.



Рассмотрим это на примере фенилкетонурии. При фенилкетонурии фенилаланин не превращается в тирозин. Происходит увеличение его концентрации в крови и уменьшение концентрации тирозина. Фенилаланин при этом превращается в фенилпировиноградную кислоту (ФПВК), а последняя — в фенилмолочную, фенилуксус-

ную и фенилацетилглутамин. Эти минорные соединения, или производные фенилаланина, и обнаруживают в моче больных при добавлении хлорида железа (FeCl_3) или 2,4-динитрофенилгидразина.

Остановимся на некоторых из наиболее изученных и широко применяемых в медицинской генетике методах биохимического исследования.

Диагностика нарушений аминокислотного обмена. Для определения нарушений обмена аминокислот исследуют кровь или мочу пациента, так как в большинстве известных нарушений аминокислотного обмена последние появляются как в крови, так и в моче (аминоацидурия).

Подробно методы диагностики описаны в руководствах по биохимическим методам исследования в клинике, а также в методических рекомендациях.

Диагностика глюкозурии. К настоящему времени известно около 15 дефектов обмена углеводов, которые обусловлены повреждением генов, контролирующих синтез ферментов углеводного обмена, нарушением транспорта углеводов в почечных канальцах, всасыванием их в кишках и другими причинами. Известен ряд тестов для выявления глюкозурии.

Выявление эритроцитопатии (гемоглобинопатии, талассемии, дефекта ГбФД). Здесь применяются не только биохимические методы, но и другие (цитологические, физиологические и т. д.).

Проба на мукополисахариды. При некоторых наследственных заболеваниях в моче появляется значительное количество мукополисахаридов.

Качественной реакцией на суммарные мукополисахариды в моче является проба с ортотолуидином. На фильтровальную бумагу, смоченную мочой исследуемого, наносят ортотолуидин. Появление красного пятна указывает на наличие мукополисахаридов.

Более точным методом диагностики мукополисахаридов является тонкослойная хроматография.

Диагностика порфирии. Порфирии — это относительно доброкачественные аутосомно-доминантные заболевания, которые могут не проявляться, если человек не применяет сульфаниламидные препараты и барбитураты. При приеме указанных препаратов развивается заболевание порфирия. Порфирии можно определить в кале и в моче. При определении фекального порфирина взвесь

фекалии смешивают с 2 см реактива, состоящего из амцлового спирта, ледяной укеусной кислоты и эфира в равных количествах. Появление бриллиантово-розовой флюоресценции в ультрафиолетовых лучах указывает на наличие порфирина.

Определение купрурии. При гепатоцеребральной дистрофии у больных нарушен обмен меди, которую они выделяют с мочой в большом количестве. Медь в моче можно обнаружить тестом с ортолунидином. При этом заболевании наблюдается также избыточное выделение аминокислот с мочой (гипераминоацидурия), которое можно установить реакцией с нингидрином (0,2 %-й раствор нингидрина в 95 %-м растворе этанола).

Обнаружение дефекта псевдохолинэстеразы. За рубежом получил распространение тест Ла Ду с использованием яда *Grotolus adamantes*. У нас применяют метод агаровой диффузии, используется реактив R 00 2—0683 (диметил-карбонат-2-окси-5-фенил-бензин-триметиламмоний бромид). Однако этот метод весьма трудоемок.

Кроме указанных биохимических методов исследования широко используются хроматографические методы исследования аминокислот и других веществ.

Скринирующие методы являются предварительными. Однако указанные реакции не во всех случаях являются специфическими, поэтому исследования необходимо повторять или проводить параллельные исследования другими методами.

Из-за трудоемкости биохимических методик и потребности в высокоочищенных реактивах биохимические исследования в разных лабораториях модифицируются. Поэтому в разных лабораториях применяются разные методы. Биохимические лаборатории сообщают о своих методиках в информационных письмах, методических рекомендациях.

Биохимические исследования бывают трудоемкими и порой требуют дорогостоящего оборудования и реактивов. Поэтому они не могут быть внедрены в маломощных лабораториях. Эти исследования целесообразно проводить в хорошо оснащенных диагностических центрах в НИИ и в многопрофильных педиатрических клиниках. Образцы материала (кровь, моча) можно высылать по почте (диск фильтровальной бумаги пропитывают кровью или мочой предполагаемого больного) в эти лаборатории.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрофизиологические методы исследования с каждым годом находят все большее применение как для ранней диагностики заболеваний органов и систем, так и для объективизации течения заболевания, а также оценки эффективности лечения. В диагностике наследственных заболеваний применяется электроэнцефалографическое, электромиографическое исследование, определение электровозбудимости нервов и мышц и хронаксиметрия. Рассмотрим возможности этих методов.

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ

Этим методом исследования широко пользуются невропатологи и нейрохирурги для выявления органических поражений головного мозга и их локализации. Литература по этому вопросу огромна. С каждым годом идет усовершенствование аппаратуры и методов исследования. В настоящее время применяются многоканальные электроэнцефалографы, которые дают возможность наблюдать за реактивностью всех отделов головного мозга одновременно. Запись электроэнцефалограммы можно проводить монополярно, когда «активный» электрод ставится на определенную точку головы, а другой — «пассивный» — устанавливается в отдалении (на мочку уха, в межлопаточную область), а также биполярно, когда оба электрода являются «активными» и помещаются на голове в различных ее точках. Последний метод более предпочтительный. При изучении электроэнцефалограмм обращают внимание на частоту колебаний, на их ритм и амплитуду. По частоте колебаний и амплитуде кривых ЭЭГ выделяют 5 типов ритмов (волн): дельта, тета, альфа, бета и гамма. У взрослого здорового человека в спокойном состоянии определяются α - и β -ритмы. α -Ритм представлен волнами от 8 до 13 колебаний в секунду и амплитудой до 50 мкВ. Он обычно выявляется в затылочных областях при закрытых глазах исследуемого. При световых, звуковых раздражениях и физиологических стимулах α -ритм обычно исчезает (реактивный ритм). Однако реактивный α -ритм наблюдается примерно у 75 % здоровых людей. У части здоровых людей α -ритм

отсутствует, а у другой части он устойчив и не угасает при световых и звуковых раздражениях — это устойчивый α -ритм. По У. Грею (1966), он свидетельствует о том, что у данного субъекта слуховая и механическая память преобладает над зрительной. Отсутствие α -ритма свидетельствует о преобладании зрительной памяти. Колебания свыше 14 в секунду относятся к β -ритму. Е. А. Жирмунская (1963) делит β -ритм на низкий (14—24 колебания в секунду) и высокий (25—50 колебаний). Другие авторы высокий β -ритм обозначают как γ -ритм. Амплитуда колебаний его — от 0,5 до 30 мкВ. Чем чаще ритм, тем ниже его амплитуда. β -Ритм регистрируется у большинства людей в состоянии бодрствования. Он лучше выражен в лобных отведениях и не изменяется под влиянием световых и звуковых раздражений.

θ -ритм в норме наблюдается у детей до 14-летнего возраста, а у взрослых людей — в период засыпания, при плохом настроении и агрессивном поведении. Появление его у взрослых лиц в бодрствующем состоянии указывает на локальное недоразвитие определенных частей коры головного мозга. Частота θ -ритма — 4—7 колебаний в секунду, амплитуда — около 90 мкВ.

δ -ритм с частотой 1—3 колебаний в секунду и амплитудой до 500 и даже 1000 мкВ у здоровых лиц появляется в глубоком сне, а в состоянии бодрствования — при органических поражениях головного мозга (дистрофические процессы, эпилепсия, опухоли). Он не изменяется при сенсорных раздражениях. Это патологический ритм коры головного мозга. При патологических состояниях головного мозга наблюдаются и другие волны: острые пики, быстрые асинхронные колебания и пароксизмальные разряды. Они бывают как диффузные, так и локальные.

ЭЭГ отражает реактивность коры головного мозга. При малой ее реактивности наблюдается снижение, а иногда и полное отсутствие нормального α -ритма, кривая приближается почти к прямой линии. При высокой реактивности, наоборот, наблюдается усиление α -волн, появление высоких разрядов (спайков) и др. Частота и амплитуда ЭЭГ кривых отражает функциональное состояние не только коры, но и подкорково-стволовых структур (гипоталамуса, ретикулярной формации). Доминирование холинергической системы переднего отдела гипоталамуса сопровождается преобладанием низкочастотных высокоамплитудных ритмов, а доминирование задних,

адренэргических отделов — низкоамплитудными высокочастотными колебаниями.

Анализ ЭЭГ кривых — весьма трудоемкий процесс. Для быстрого анализа применяются автоматические анализаторы, однако и при визуальном анализе можно получить достаточную информацию. При визуальном анализе удобно пользоваться классификацией кривых ЭЭГ, предложенной Е. А. Жирмунской (1963), Е. А. Жирмунской и А. Н. Колтовер (1967) и М. Бреже (1979).

При наследственных заболеваниях, сопровождающихся поражениями головного мозга (хорея Гентингтона, гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Паркинсона, торсионная дистония и др.), а также при эпилепсии обнаруживаются различные изменения ЭЭГ кривых — от умеренных (III тип) до грубых нарушений (V тип по Е. А. Жирмунской) (появление острых волн, пиков, быстрых асинхронных колебаний, пароксизмальных разрядов в размерности δ - и θ -волн, а также наличие постоянных медленных волн). Указанные изменения ЭЭГ кривых носят диффузный характер, в отличие от локальных изменений при очаговых повреждениях головного мозга.

Изучая кривые ЭЭГ, можно выявить заболевание в ранней стадии, когда клинически оно еще не проявляется, а также обнаружить нерезко выраженные формы заболевания, что важно для диагностики, своевременного лечения, а также для медико-генетического консультирования.

ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ

Электромиографическое исследование применяется при диагностике нервно-мышечных заболеваний (первичные миопатии, нервные и спинальные амиотрофии, миотонические синдромы, поражение центрального двигательного нейрона параплегия Штрюмпеля, пароксизмальная миоплегия и др.).

В настоящее время применяются 3 вида электромиографических исследований (А. С. Юсевич, 1972):

Локальная, или элементарная, ЭМГ — для анализа активности двигательных единиц (отдельных мышечных волокон и мионевральных окончаний). При локальной ЭМГ используются игольчатые электроды, которые вводятся через кожу непосредственно в мышцу. Метод очень тонкий. Расстояние между контактами в электроде доведено до сотых долей миллиметра, поэтому можно запи-

сать активность отдельного мышечного волокна. Применяется при дифференциации спинальных, невралгических и множественных мышечных расстройств. Однако это исследование болезненно, что неудобно для больных.

Глобальная ЭМГ. Это безболезненный метод, при котором используются накожные электроды. Они охватывают большое число двигательных единиц, поэтому метод менее чувствительный. Применяется при диагностике поражений надсегментарных и спинальных сегментарных двигательных образований. Из-за безболезненности метода исследования он получил более широкое распространение, чем локальная ЭМГ.

Стимуляционная ЭМГ. Наиболее информативный метод. При нем производится изучение мышечных потенциалов, возникающих в ответ на раздражение нерва или мышцы. Исследуется скорость проведения импульсов в сегментарной рефлекторной дуге, а также величина электровозбудимости. Этим методом очень рано можно выявить поражение нервно-мышечного аппарата, когда при глобальной ЭМГ изменения еще не определяются.

При ЭМГ, как и при ЭЭГ, применяются монополярный и биполярный отведения потенциалов. Монополярный метод более чувствительный, но при нем могут накладываться данные ЭКГ и другие помехи. Биполярный метод более точный, но менее чувствительный.

При ЭМГ исследовании электроды необходимо помещать на двигательной точке той или иной мышцы. Смещение электродов от двигательной точки на 5—10 см снижает амплитуду колебаний в два раза. Двигательные точки для мышц нанесены на схемах, приведенных в пособиях и руководствах по невропатологии. Они находятся на самой выпуклой части мышцы при ее сокращении. Ее можно определить электродиагностически гальваническим током. Для анализа ЭМГ на одной мышце надо записать не менее 200 колебаний. В норме в покое расслабленной мышце амплитуда колебаний доходит до 5—10 мкВ, при максимальном сокращении мышцы — до 500—1000 мкВ. Быстрота развертывания каждого колебания 5—10 мс. Различные раздражители (особенно болевые) снижают амплитуду колебаний произвольного сокращения в два-три раза. ЭМГ производится в трех функциональных состояниях: в покое, при тоническом напряжении и при произвольном сокращении. Обработку ЭМГ данных производят с помощью автоматического

анализатора, а также визуально. При визуальном анализе кривых ЭМГ обращают внимание на амплитуду и частоту колебаний в покое, при произвольных сокращениях и при синергичных напряжениях, т. е. при сокращении другой симметричной мышцы.

При изучении кривой произвольного сокращения определяют латентный период начала биоэлектрической активности (время между сигналом к движению и появлением первых движений). В норме он не превышает 100—250 мс. Измеряют время от появления первого колебания до установления максимальных амплитуд в мотонейроне. В норме оно не превышает 150—200 мс. Затем определяют быстроту прекращения электрической активности мышцы, т. е. латентный период между сигналом к прекращению движения и полным отсутствием осцилляций на ЭМГ — «феномен продолженной активности». В норме он не превышает 200—500 мс. Затем определяют устойчивость средней величины амплитуды колебаний в течение каждой фазы активного сокращения и различие интенсивности электрических процессов в ведущих для данного движения и вспомогательных мышцах.

На ЭМГ покоя могут наблюдаться спонтанная электрическая активность, потенциалы фибрилляции, монофазная положительная активность, которая появляется при поражении периферических двигательных нервов.

При поражении передних рогов или ядер черепных нервов на ЭМГ покоя появляются нерегулярные, неритмичные, разной амплитуды отдельные групповые колебания потенциалов типа фасцикуляций. При гибели мотонейронов наблюдается полное биоэлектрическое молчание, при поражении мышечных волокон (миопатии) — значительное снижение биоэлектрической активности.

При поражении надсегментного аппарата (пирамидные пути) на ЭМГ покоя определяются низковольтные частые колебания, расслабление мышц у них не происходит. При поражении экстрапирамидной системы на ЭМГ покоя отмечаются значительные по амплитуде колебания, возникающие непрерывно (ригидность), или расчетные ритмически повторяющиеся колебания («залпы»).

На ЭМГ тонического напряжения (дыхательные изменения мышечного тонуса) могут наблюдаться следующие изменения.

При поражении центрального двигательного нейрона возникает спонтанная денервационная активность. На

глубоком вдохе амплитуда колебаний резко увеличивается. При поражении периферического двигательного нейрона во время глубокого вдоха усиливаются и учащаются фасцикуляции.

На ЭМГ произвольного сокращения при полном разрушении периферического двигательного нейрона наблюдается биоэлектрическое молчание. При неполном перерыве нервных путей возникают ослабление электрической активности, снижение амплитуды колебаний при нормальной частоте.

При повреждении центрального двигательного нейрона (пирамидный путь) сегментарный сигнальный аппарат становится повышено-возбудимым из-за снижения тормозного влияния вышних отделов, так что даже дыхательные движения и нормальное функционирование пищеварительного канала сопровождаются мышечной активностью.

Однако при постановке топического диагноза поражения нервно-мышечного аппарата одного ЭМГ исследования недостаточно. Эти данные необходимо сопоставлять с данными неврологического, биохимического и генеалогического исследований.

Электродиагностика

Электродиагностика — более грубый метод по сравнению с электромиографией, однако при определении динамики патологического процесса он весьма ценный. При раздражении нерва фарадическим током, а также гальваническим (в момент замыкания и размыкания цепи) мышца, иннервируемая этим нервом, сокращается. При непосредственном раздражении мышцы также происходит ее сокращение. На катодное замыкание реакция нерва и мышцы бывает больше, чем на анодное, т. е. при замыкании катода для получения ответа можно брать меньшую силу тока, чем при замыкании анода. Эти данные можно записать так: $K3C > A3C$. При повреждении нерва ток по нему не проходит и мышца не отвечает на его раздражение. Непосредственное же раздражение мышцы сопровождается медленным червеобразным сокращением, причем на анодное замыкание реакция больше, чем на катодное ($A3C > K3C$). На фарадический ток при этом мышца не отвечает. Такое состояние называется полной реакцией перерождения. При неполной дегенерации

перва происходит ослабление ответа как на гальванический, так и на фарадический ток (Rupiewicz B., 1972).

При миотонии раздражение нерва гальваническим током сопровождается нормальной реакцией, а раздражение самой мышцы — изотоническим типом реакции (очень медленное расслабление после сокращения). При миастении отмечается повышенная мышечная утомляемость. При повторных раздражениях мышцы гальваническим током наступает быстрое ее утомление.

ХРОНАКСИМЕТРИЯ

По сравнению с электродиагностикой это более тонкий метод исследования. Действие электрического тока зависит не только от его силы, но и от длительности влияния. Более слабый ток при большем времени действия оказывает такое же влияние, как и более сильный ток при меньшем времени действия. Для производства хронаксиметрии вначале определяют реобазу нерва и мышцы, т. е. ту минимальную силу постоянного тока, которая дает эффект сокращения. Затем удваивают реобазу и в течение различных периодов времени воздействуют на нерв и мышцу до получения мышечного сокращения. То наименьшее количество времени, при котором сила тока в две реобазы вызывает эффект сокращения, называется хронаксией. Она выражается в тысячных долях секунды (сигмы). Мышца и иннервирующий ее нерв обычно имеют одинаковую хронаксию.

Мышцы проксимального отдела конечностей имеют меньшую хронаксию, чем дистального. Хронаксия флексоров руки в два раза меньше, чем экстензоров. На ногах — наоборот: экстензор имеет меньшую хронаксию, чем флексор. При поражении центрального двигательного нейрона показатели хронаксии флексоров и экстензоров рук еще больше расходятся, а на ногах эта разница уменьшается.

В норме хронаксия различных мышц колеблется от 0,1 до 1 сигмы, т. е. составляет 0,0001—0,001 с. При повреждении периферического двигательного нейрона она удлиняется до 10—50 сигм. Изменение хронаксии обычно предшествует клиническим проявлениям мышечной патологии.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ

Кроме электрической возбудимости при диагностике нервно-мышечных заболеваний определяют механическую возбудимость мышц и нервов. Механическая возбудимость мышц вызывается ударом молоточка по данной мышце, а механическая возбудимость нерва — перекатыванием под пальцем нерва, прижатого к подлежащей кости. При поражении периферического двигательного нейрона механическая возбудимость мышц повышена, чего не наблюдается при миопатии. При миотонии на месте удара молоточков по мышце длительное время остается углубление, особенно на мышцах плечевого и тазового поясов. Удары молоточком по мышцам тенара вызывают медленное тоническое приведение большого пальца, а при ударе по разгибателям предплечья — тоническое тыльное разгибание кисти.

Глава 9

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Цитогенетический метод заключается в исследовании структуры и количества хромосом в клетках человеческого организма. Особенно бурное развитие он получил после 1956 г., когда шведские ученые Дж. Тийо и А. Леван предложили новую методику исследования хромосом.

Хромосомы человека можно исследовать в лимфоцитах периферической крови, клетках костного мозга, волосяных фолликулов, кожи, фибробластах, регенерирующих тканях и др. Существуют прямой и непрямой методы исследования хромосом. При прямом методе свежий материал подвергается соответствующей обработке сразу же после получения. Этим методом можно исследовать хромосомы в клетках костного мозга, опухолей, эмбриональных тканей, пунктате лимфатических узлов, селезенки, клетках хорiona, а также мейотических клетках половых желез. Наибольшее распространение получил непрямой метод исследования хромосом в клетках, предварительно культивируемых на питательных средах, так как при этом можно получить большее количество делящихся клеток. Непрямым методом исследуют хромосомы в лимфоцитах периферической крови, клетках амниотической жидкости, фибробластах. Чаще всего исследуют хромосомы в лимфоцитах периферической крови. Из венозной, гепаринизированной крови (10 см^3) после стоя-

ния в течение 1-го часа в холодильнике отсасывают плазму и помещают ее в питательную среду 199 или Игла в соотношении 1 : 1,5. Для стимуляции митоза добавляют фитогемагглютинин из расчета 0,1 на 10 см³ смеси, а также пенициллин — 100 ЕД на 1 см³ смеси. Культуру во флаконах из-под пенициллина помещают в термостат при 37 °С на 48 или 72 ч. За 6 ч до конца инкубации добавляют колхицин из расчета 0,5 мкг/мл, который обрывает деление лимфоцитов на стадии метафазы. Затем культуру снова помещают в термостат на 2—4 ч, после чего ее сливают в центрифужные пробирки и центрифугируют 5 мин при частоте 800—1000 об/мин. После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, а к осадку добавляют 5 см³ гипотонического раствора. Лучше пользоваться 0,95 %-м раствором цитрата натрия или 0,56 %-м раствором хлорида калия, подогретыми до 37 °С. В этом растворе клетки выдерживают 7 мин, когда был применен хлорид калия, и 15 мин, когда был применен нитрат натрия. Затем культуру снова помещают в центрифугу и центрифугируют 5—7 мин при той же частоте оборотов. Помещение культуры в гипотонический раствор, а также последующее центрифугирование способствуют разрыву ядерных оболочек и выходу хромосом в цитоплазму клеток.

После центрифугирования надосадочную жидкость сливают, а к осадку доливают 1—2 мл фиксатора, состоящего из метилового (или этилового) спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3 : 1. Фиксацию проводят не менее 40 мин. За это время фиксатор несколько раз сливают и заливают свежим (3—4 раза), пока клеточная суспензия не станет бесцветной. В последней порции фиксатора клетки суспензируют и 3—4 капли клеточной суспензии наносят на заранее подготовленное предметное стекло. Высушивают феном в струе воздуха и окрашивают ядерными красителями: 2 %-м раствором ацетоорсеина, азуэрэозином, красителем Унна, раствором Гимза и др. Покрывают покровным стеклышком, туго придавливая его большим пальцем к предметному стеклу, удаляют избыток красителя фильтровальной бумагой или марлей, рассматривают препарат под микроскопом с иммерсией. Если препарат необходимо сохранить надолго, его проводят через органические растворители и заключают в бальзам.

Есть ряд изменений метода, но принцип остается тот же.

На полученном таким образом микропрепарате хромосомы изучают визуально, а затем микропрепарат фотографируют. Из негатива делают отпечатки на фотобумагу. Из фотобумаги вырезают изображение каждой хромосомы ножницами, наклеивают их резиновым клеем на белую бумагу в ряд, начиная от самой большой первой пары и кончая малыми хромосомами 21-й, 22-й пар и половой Y-хромосомами. Так получают изображение карниотипа человека (идиограмма) (см. рис. 3).

Наклеив таким образом хромосомы, получают возможность изучить характеристики карниотипа человека. Отдельные хромосомы, особенно акроцентрические G- и реже D-групп, несущие на коротком плече сателлиты, нередко объединяются с другими хромосомами (транслоцируют) в одну. В этом случае при делении клеток в мейозе в одну гамету пойдет две хромосомы, а во вторую гамету данная (транслоцированная) хромосома не попадет. Таким образом, в одной клетке будет на одну хромосому больше, а во второй — на одну хромосому меньше. Наиболее часто транслоцирует 21-я хромосома.

Такой механизм развития транслокационной формы болезни Дауна. У женщины 21-я хромосома в яйцеклетке чаще транслоцируется на 13-ю хромосому, а у мужчин — на 22-ю.

К заболеваниям могут также приводить не только численные, но и структурные их изменения хромосом, в частности выпадение участка одной хромосомы (делеция) или перенос одной хромосомы на другую (транслокация). Выпадение (делеция) может быть как в части длинного плеча хромосомы (q), так и короткого плеча (p) и обозначается знаком —. Транслокация тоже может произойти на длинное или короткое плечо хромосомы. Транслокация обозначается знаком +. Так, 13p+ обозначает транслокацию части какой-либо хромосомы на короткое плечо 13-й хромосомы. Символ 21q— обозначает делецию длинного плеча 21-й хромосомы. Запись 13p+, 21q— означает транслокацию длинного плеча 21-й хромосомы на короткое плечо 13-й хромосомы, что происходит при некоторых формах болезни Дауна. Описан ряд клинических синдромов, обусловленных делецией ряда хромосом. Так, при делении короткого плеча 5-й хромосомы (5p—) наблюдается синдром «кошачьего крика». Транслокация короткого плеча 22-й хромосомы на 9-ю хромосому наблюдается при хроническом миелолейкозе.

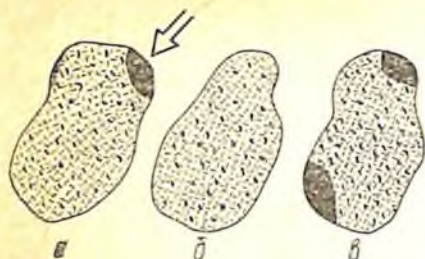


Рис. 24. Половой хроматин (тельца Барра):

а — при карiotипе XX, XXУ; б — при карiotипе XY, XO; в — при карiotипе XXX



Рис. 25. Барабанные палочки в сегментоядерных лейкоцитах при карiotипе XX

В качестве экспресс-метода определения изменения количества половых хромосом часто проводят исследования полового хроматина в эпителиальных клетках слизистой щеки и других органов. Методика исследования его не сложна. Делают соскоб слизистой щеки шпателем, наносят мазок на предметное стекло, фиксируют, окрашивают препарат ядерными красителями и смотрят в микроскоп с иммерсией (рис. 24).

В клетках женских организмов одна половая X-хромосома в интерфазе чаще всего спирализована и при окраске клеток ядерными красителями определяется у ядерной оболочки в виде глыбки (полового хроматина). Обычно в клетках количество глыбок полового хроматина на единицу меньше количества половых X-хромосом в карiotипе.

Так, у женщины с карiotипом 46,XX находят одну глыбку полового хроматина. При карiotипе 47,XXX в клетках обнаруживаются две глыбки. У мужчин с карiotипом 46,XY полового хроматина нет. Нет его и у женщины с карiotипом 45,XO и у мужчин с карiotипом 47,XYУ. У мужчин с карiotипом 47,XXУ определяется одна глыбка полового хроматина, как и у женщины с карiotипом 46,XX, а у мужчин с карiotипом 48,XXXУ — две глыбки.

Половой хроматин обнаруживается также и в сегментоядерных лейкоцитах в виде выроста ядра (так называемые «барабанные палочки»). Они обнаруживаются у женщин (рис. 25).

Шведский ученый Т. Касперсон в 1969 г. предложил методику окраски хромосом акрихинипритом и изучения их в ультрафиолетовом свете. При этом методе разные

участки хромосом люминесцируют по-разному, что зависит от разного химического состава ДНК различных частей хромосом. Акрихиниприт преимущественно связывается с ГЦ-нуклеотидными парами ДНК. Особенно заметна люминесценция Y-хромосомы.

При действии на хромосомы ультразвука, высокого давления и температуры (до 80—100 °С) можно вызвать денатурацию ДНК, расхождение составляющих ее нитей. При определенных условиях эти нити ДНК могут снова реассоциировать в устойчивую двунистчатую молекулу ДНК (реассоциация ДНК). Если после этого хромосомы окрасить красителем Гимза, то на них выявляется четкая поперечная исчерченность, состоящая из темных и светлых полос. Расположение этих полос в каждой паре хромосом различное — оно зависит и от степени повторяемости блоков оснований в ДНК. Таким образом по «Гимза дискам» можно идентифицировать каждую из 23 пар хромосом. С помощью окраски по методу Гимза можно определить, из какой хромосомы произошел транслоцированный фрагмент.

В последние годы разработаны новые методики окраски хромосом, которые позволяют отличить каждую хромосомную пару (дифференциальная окраска хромосом). Существует несколько способов такой окраски: Q, G, C, R (Захаров А. Ф. и др.) (см. рис. 8).

Благодаря дифференциальной окраске хромосом можно выявлять даже самые незначительные хромосомные поломки: небольшие делеции, транслокации хромосом, которые тем не менее являются причиной мертворождений и различных уродств плодов, в большинстве случаев несовместимых с жизнью. Эти вопросы подробно изложены в руководстве «Тератология человека» под ред. Г. И. Лазюка (1979).

В последние годы разработан комплекс методов картирования генов на хромосомах человека.

Для картирования хромосом производится гибридизация соматических клеток человека с клетками различных животных, чаще всего с клетками мыши. При культивировании таких гибридных клеток в питательных средах происходит постепенная потеря хромосом человека. Когда в гибридной клетке останется только одна хромосома от человеческого кариотипа, ее можно идентифицировать при дифференциальной окраске. Определив потом наличие определенного фермента в данной клетке, можно

сказать, что локус для данного фермента локализован именно в этой хромосоме.

Наряду с изучением хромосомных изменений в клетках взрослого организма проводится исследование карноти́па и в клетках амниотической жидкости, и в клетках хорниона для диагностики хромосомных заболеваний плода. Одновременно в культурах клеток человеческого организма, а также в клетках амниотической жидкости можно определить те или иные дефекты обмена. Так можно диагностировать пигментную ксеродерму и другие болезни репарации ДНК, болезнь накопления или лизосомные болезни, в частности липидозы, определить наследственно обусловленную повышенную чувствительность организма к определенным фармакологическим препаратам и т. п.

Кроме перечисленных методов исследования в антропогенетике и медицинской генетике применяются и другие. Особенно важное значение в последние годы приобрел молекулярно-генетический метод исследования, с помощью которого изучается структура генома и отдельных генов у человека.

Глава 10

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Плод в утробе матери находится в амниотическом мешке и омывается амниотической жидкостью. Между плодом и жидкостью постоянно происходит обмен веществ. Установлено, что доношенный плод ежедневно заглатывает около 450 см³ жидкости и выделяет 500 см³ мочи. Поэтому в амниотической жидкости постоянно находятся продукты обмена плода и слущивающиеся клетки его кожи и слизистых оболочек. Исследуя состояние клеточных элементов и продуктов обмена эмбриона в амниотической жидкости, можно, в известной степени, судить о состоянии плода, о его карнотипе и многих нарушениях обмена веществ.

В крупных медико-генетических центрах как за рубежом, так и в нашей стране с целью ранней диагностики наследственных дефектов проводится исследование продуктов обмена веществ плода, находящихся в амниотической жидкости. Оптимальным временем проведения

этих исследований является 15—16 недель беременности. В это время объем амниотической жидкости равен около 200 см³. Для проведения исследования достаточно всего 10—20 см³. Амниоцентез производится в условиях абсолютной стерильности. Применяются трансвагинальный и трансабдоминальный способы амниоцентеза. Последний получил большее признание. Однако амниоцентез — весьма серьезная операция. Прежде чем произвести амниоцентез, необходимо определить место прикрепления плаценты, чтобы не повредить ее иглой при проколе. Локализовать плаценту можно с помощью ультразвука, рентгеноконтрастно, амниографически или с помощью меченых ⁵¹CS эритроцитов. Наибольшее распространение получил ультразвуковой метод. Этим методом можно диагностировать и многоплодную беременность.

В полученной амниотической жидкости можно исследовать клетки, а также производить биохимические исследования. Исследование клеток дает возможность установить пол ребенка по половому хроматину. В жидкости можно определять различные ферменты и продукты обмена веществ. Однако надежность этих исследований не велика, так как клеток в жидкости мало и многие из них мертвы. Для более обширных цитогенетических исследований предварительно производят культивирование клеток амниотической жидкости (фибробластоподобных и эпителиальных элементов) и в этих клетках исследуют не только половой хроматин, но и определяют кариотип плода. Проводят гистохимические и биохимические исследования, изучают обмен тех или иных соединений.

Клетки амниотической жидкости растут очень медленно, поэтому для полного анализа требуется 2—3 недели, а для определения кариотипа — около месяца. Плод в это время развивается, и если возникает необходимость в прерывании беременности, то в этот период опасность аборта больше, чем в более ранние сроки.

Амниоцентез представляет определенный риск как для матери, так и для плода. Возможны перфорация плаценты, ранение плода, сенсибилизация резус-отрицательной матери резус-положительными клетками плода, а также индукция аборта вследствие изменения внутриматочного давления. В связи с трудностью метода и возможными осложнениями амниоцентез производится после получения письменного согласия обоих супругов. Существуют и

другие методы пренатальной диагностики наследственных болезней:

1. *Ультрасонография (ультразвуковая эхография)*. С помощью ультразвуковой эхограммы можно диагностировать ряд анатомических уродств скелета и мягких тканей плода. Этот метод не таит опасностей как для плода, так и для матери.

2. *Фетоскопия*. С помощью фетоскопа можно осмотреть части плода и сфотографировать его в полости матки, произвести биопсию кожи плода и взять у него кровь. Однако этот метод более опасный, чем амниоцентез, так как при нем возникает большой риск индукции аборта. Он пока не получил широкого распространения.

3. *Рентгенография*. Применяется для диагностики скелетных аномалий плода.

Разрабатываются методики внутриутробной записи электрокардиограмм и электроэнцефалограмм. При определении пола плода с помощью анализа клеток амниотической жидкости без предварительного их культивирования исходят из наличия полового хроматина. Пол считается мужским в том случае, если половой хроматин находится меньше чем в 4 % клеток. Если больше 7 % клеток содержат половой хроматин, пол считается женским. В результате анализа Y-хромосом в культуре клеток амниотической жидкости после окраски их красителем атебрином еще больше увеличиваются шансы правильной диагностики пола плода. После установления пола плода решают вопрос о целесообразности продолжения беременности или ее прерывания. Если мать является гетерозиготным носителем гена рецессивного заболевания, сцепленного с X-хромосомой (миопатия Дюшенна и Беккера, гемофилия, синдром Хантера (мукополисахаридоз), синдром Фабри (диффузная ангиокератома), то эмбрионы мужского пола подлежат абортированию, так как есть 50 % шансов, что данный эмбрион унаследовал эту болезнь. Если отец является носителем доминантного гена, локализованного в X-хромосоме (ородигито-фациальный дизостоз), то абортированию подлежат плоды женского пола, так как в этом случае с вероятностью в 100 % данный плод унаследует заболевание.

В культуре клеток амниотической жидкости можно диагностировать ряд наследственных дефектов обмена (например, лизосомных болезней).

Из лизосомных болезней пренатально можно диагно-

стировать болезни накопления сфинголипидов (болезни Гоше, Ниманна — Пика, Фабри, Тея — Сакса, метакроматическую лейкодистрофию, болезнь Краббе, болезнь Зандхофа). Это определяется по степени активности соответствующих ферментов в клетках культуры амниотической жидкости. Можно диагностировать также болезни накопления мукополисахаридов (болезни Гурлера, Хантера, Сан-Филиппо А и В, Морото — Лами); болезни накопления гликопротеидов (фукозидоз, маниозидоз, аспартилглюкозаминурию); болезни нарушения обмена аминокислот и углеводов; энзимопатии пуринового и пиримидинового обмена, а также смешанные группы наследственных дефектов обмена веществ (синдром Рефсума и пигментная ксеродерма).

При дефекте нервной трубки плода (анэнцефалия, мозговые грыжи) в амниотической жидкости до 20 недель беременности повышается содержание альфафетопротеина и ацетилхолинэстеразы, которая сохраняется постоянно до конца беременности. Этот тест можно считать специфическим маркером.

В последние годы в крупных медико-генетических центрах внедрена методика исследования клеток хориона. Она имеет преимущество перед амниоцентезом, так как здесь получают живые клетки, которые не надо выращивать. Исследование можно проводить на 8-11-й неделе беременности, тогда как амниоцентез оптимально проводят на 16—20-й неделе.

В последние годы разрабатывается методика диагностики наследственных заболеваний на молекулярном уровне на основании генной инженерии. Молекулярный зонд получают из ДНК здорового человека. Для этого выделяют небольшое количество хромосомной ДНК лимфоцита здорового человека. Разрезают ее рестриктазами на фрагменты, определяют в них последовательность нуклеотидов.

То же производят и с молекулой ДНК обследуемого. Затем производят гибридизацию фрагментов здорового человека и обследуемого. Если ДНК обследуемого не изменена, то произойдет гибридизация гомологичных фрагментов. Если есть изменение, то гибридизации не произойдет. После этого производят электрофорез и по отклонению гибридологических полос судят о дефекте в молекуле ДНК. Эти исследования надо проводить в семьях, где есть заболевания с поздним проявлением патологического

гена (хорея Гентингтона, умственная отсталость, обусловленная ломкостью X-хромосомы), а также выявлять гетерозиготных носителей патологических генов (гемофилия, миопатия Дюшенна и др.). Это, несомненно, революционный шаг в медицине. Однако ученые, сами авторы этих исследований, высказывают осторожность о целесообразности осведомления людей об имеющихся у них дефектных генах, так как это может сопровождаться развитием тревожных состояний и других последствий (Ж. Фейнгольд и Н. Фейнгольд, 1987).

На основании указанного исследования можно определить предрасположенность человека к той или иной наследственной болезни (генно-инженерная дактилоскопия), т. е. создать генетический паспорт каждого человека, а это может привести к дискриминации, если эти исследования будут проводиться под давлением социальных и финансовых факторов. Этому уже есть примеры, о которых сообщалось в печати.

Так, несколько лет тому «генному экранированию» были подвергнуты слушатели военно-воздушной академии США. Среди обследованных было выявлено несколько человек, предрасположенных к заболеванию крови, и их исключили из академии, хотя это не означало, что они обязательно заболеют этой болезнью.

Если эти исследования войдут в широкую практику, то любой предприниматель может уволить работника лишь за то, что тот гипотетически может серьезно заболеть.

Перед медицинской генетикой ставится задача, как избежать дискриминации человека по его генетическому коду и не дискриминировать генетику как науку.

Глава 11

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Хромосомные наследственные заболевания — это группа болезней, которые обусловлены изменением количества хромосом или их структуры, видимыми в световой микроскоп. К ним относят изменение ploидности, например утроенный набор хромосом (3n), или числа хромосом какой-либо одной пары (анеуплоидия) — моносомия или трисомия. Структурные изменения хромосом могут проявляться в виде отрыва части хромосомы (делеция), в виде перемещения одной части хромосомы на другую

(транслокация), поворота хромосомы на 180° (инверсия), образования хромосомы из одного плеча (короткого или длинного) — так называемой изохромосомы.

При многих из указанных хромосомных изменений развивающиеся из зиготы эмбрион и плод нежизнеспособны. Эти изменения хромосом часто выявляются у абортусов (абортированные плоды), а также у поворожденных, которые вскоре после рождения погибают.

Совместимыми с жизнью являются трисомия по отдельным аутосомам и половым хромосомам, моносомия по половой X-хромосоме, а также относительно небольшие структурные изменения хромосом. Однако и при этих изменениях отмечается ряд дефектов в организме, проявляющихся порою значительными уродствами.

Хромосомные болезни, строго говоря, не являются наследственными в том смысле, что они не передаются по наследству. Кариотип родителей этих больных обычно нормальный, а аномальные хромосомные изменения обычно происходят в гаметях, из которых развивается больной организм. Но так как именно в хромосомах находится наследственная информация, то хромосомные болезни по механизму своего возникновения следует трактовать как наследственные, поскольку в их основе лежит нарушение аппарата наследственности.

Остановимся на наиболее часто встречающихся хромосомных заболеваниях. Для удобства изложения их можно разделить на заболевания, обусловленные изменением аутосом, и на заболевания, вызванные изменением половых хромосом (гоносомные хромосомные заболевания).

АУТОСОМНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Болезнь Дауна. Наиболее часто встречающимся хромосомным заболеванием является болезнь Дауна, впервые описанная английским врачом Л. Дауном в 1866 г. В 1959 г. французский ученый И. Лежен обнаружил в кариотипе больных лишнюю 21-ю аутосому. В последующие годы другие ученые разных стран подтвердили этот факт. В дальнейшем показано, что болезнь Дауна может быть обусловлена не только трисомией 21-й хромосомы, но и транслокацией 21-й хромосомы на другие, чаще на 13-ю или 22-ю, а также мозаицизмом, когда одна часть клеток имеет нормальный кариотип (46 хромосом), а другая — 47. В настоящее время установлено, что трисомия

при болезни Дауна наблюдается в 94 % случаев, транслокация — в 4 %, мозаицизм — в 2 %.

Клиническая картина болезни Дауна, обусловленная трисомией или транслокацией, не различается. При синдроме Дауна, вызванном мозаицизмом, симптомы заболевания выражены менее резко, чем при трисомии и транслокациях. Частота рождения детей с болезнью Дауна в настоящее время, по суммарным данным ряда авторов, составляет 1,15—5/1000.

Причины рождения детей с болезнью Дауна окончательно не выяснены. Предполагают, что причиной ее могут быть перенесенные матерью перед зачатием инфекционные заболевания (гепатит, токсоплазмоз и др.). Установлено также, что с увеличением возраста матери опасность рождения ребенка с болезнью Дауна возрастает. Так, эмпирический риск рождения ребенка с болезнью Дауна матерью в 19 лет составляет 1 : 1640, в возрасте 40—41 год — 1 : 84, а после 45 лет — 1 : 31 (Г. И. Лазюк, 1979). Чаще всего причиной болезни Дауна при трисомии является нарушение овогенеза у женщин. В последние годы благодаря флюоресцентному анализу показано, что нерасхождение хромосом происходит и при сперматогенезе, т. е. отец также может быть «виновным» в появлении трисомии и в возникновении болезни Дауна (в 20—25 % случаев).

Особенно большой риск рождения ребенка с болезнью Дауна в семье, где отцу более 50 лет, а матери 40.

Клиника болезни хорошо изучена. Ей посвящен ряд монографий и множество научных статей отечественных и зарубежных авторов (Е. Ф. Давиденкова, 1965, 1966, 1973; Н. П. Бочков, 1978; Г. И. Лазюк, 1979, и др.).

В первые дни жизни ребенка диагностика болезни наиболее трудная. В старшем возрасте она диагностируется легче. Такие дети имеют некоторые общие морфологические черты. Они больше похожи один на другого, чем на своих родителей. Так, у больных наблюдаются характерные изменения со стороны лица и головы. У них круглая голова с уплощенным затылком, скошенным узким лбом, плоским лицом, косым «монголоидным» разрезом глазных щелей, идущим внутрь и вниз, с эпикантом, толстыми губами, широким уплощенным языком с глубокой продольной бороздой (рис. 26). Ушные раковины уменьшены в вертикальном направлении, с приросшей мочкой (рис. 27). У маленьких детей резко выражена мышечная



Рис. 26. Болезнь Дауна (широкий язык с продольной бороздой)



Рис. 27. Болезнь Дауна (деформированные, укороченные ушные раковины, приросшая мочка, низкая линия роста волос на шее)

гипотония, из-за чего в лежачем положении живот приобретает форму «лягушечьего», отмечаются разболтанность суставов, «куриная» или «воронкообразная» грудь.

Характерное изменение конечностей: укорочение и расширение кистей и стоп (акромикрия). Из-за гипоплазии средней фаланги искривлен мизинец (клинодактилия). На нем заметна только одна сгибательная борозда. На ладони одна поперечная борозда (четырепальцевая). Из-за укорочения ладони трирадиус i смещен дистально и занимает положение трирадиусов i' или i'' , поэтому угол atd увеличен и нередко бывает более 90° . В радужной оболочке отмечаются белые очаги (пятна Брушфильда), которые с возрастом становятся менее заметными. Рано развивается катаракта. Отмечаются неправильный рост зубов, высокое нёбо, румянец на щеках. Волосы на голове мягкие, редкие, прямые, с низкой границей роста на шее.

Отмечаются изменения со стороны внутренних органов, особенно сердца, пищеварительного канала, в частности стеноз или атрезия 12-перстной кишки.

У больных наблюдается глубокая умственная отсталость — от имбецильности до идиотии. Они послушны, повышено внушаемы. Если письмо и чтение они еще могут освоить, то счет им, как правило, недоступен. При исследовании мозга погибших отмечается его недоразвитость, плохая выраженность борозд и извилин, расширение мозговых желудочков.

При удовлетворительном уходе такие больные могут жить долго. Описаны случаи беременности и родов у женщин, страдающих болезнью Дауна, обусловленной трисомией. Примерно у половины их детей развивалась болезнь Дауна.

Однако и при нормальном кариотипе ребенка, родившегося у больной женщины, у него наблюдается ряд отклонений от нормы, так как такой плод внутриутробно развивается в организме матери с лишней 21-й хромосомой и, как следствие, с измененным белковым составом ее жидкостей в количественном и качественном отношении.

Кариотип родителей с болезнью Дауна, обусловленной трисомией 21-й хромосомы, как правило, нормальный. При болезни Дауна, вызванной транслокацией, у одного из родителей обычно отмечается транслокация 21-й хромосомы на одну из хромосом группы D или на 22-ю хромосому. При этом частота рождения больных детей в данной семье может достигать 33 %.

Рассмотрим две пары хромосом — 13-ю и 21-ю. При транслокации одной из них хромосом будет не 4, а 3, так как одна из них фактически двойная 13^{21} , 0, 13, 21. Генный материал хромосом здесь весь сохранен, поэтому у такого носителя транслокации фенотипических изменений может и не быть. Однако при гаметогенезе в одну гамету могут попасть две 21-х хромосомы, а в другую не попадет ни одной. Теоретически здесь можно ожидать образование гамет четырех видов: $13, 21; 13^{21}, 0; 13^{21}, 21; 13, 0$.

При соединении таких гамет с нормальной гаметой 13 и 21 можно ожидать четыре варианта зигот: $13, 21 + +13, 21$ — нормальная зигота. $13^{21}, 0 + 13, 21$ — зигота с транслокацией, как и у одного из родителей. $13^{21}, 21 + +13, 21$ — зигота с лишней 21-й хромосомой, что клинически проявится болезнью Дауна. $13, 0 + 13, 21$ — зигота нежизнеспособна.

Таким образом, при транслокации у одного из родителей можно ожидать, что в этой семье каждый третий родившийся ребенок может болеть болезнью Дауна. Поэтому в случае рождения ребенка с болезнью Дауна у молодой супружеской пары необходимо исследование кариотипа обоих супругов для выявления носителя транслокации, так как дальнейшее деторождение в такой семье не рекомендуется.

При болезни Дауна, обусловленной мозаицизмом, последний может быть обнаружен у одного из родителей,

но мозаицизм может возникнуть и на ранних стадиях дробления зигот. В этом случае у носителя мозаицизма можно обнаружить некоторые элементы, характерные для болезни Дауна, акромикрию, микроцефалию, четырехпальцевую ладонную борозду и другие.

При дерматоглифическом исследовании родителей детей с болезнью Дауна выявлены некоторые фенотипические особенности (осевой трирадиус 1", петли на гипотенаре, радиальные петли на IV и V пальцах, аномальные ладонные борозды). Таким образом, лица с указанными особенностями дерматоглифики обладают повышенным риском родить детей с болезнью Дауна, а поэтому им нежелательно поздние беременности.

В литературе опубликовано несколько десятков случаев родов у женщины с болезнью Дауна. 13 детей были здоровыми, а 7 унаследовали болезнь Дауна. Отцовство у мужчин с болезнью Дауна не описано. По-видимому, трисомия 21-й хромосомы у мужчин приводит к бесплодию.

Трисомий по другим аутосомам описано значительно меньше. Дети с трисомиями имеют значительные дефекты скелета и внутренних органов, они маложизнеспособны и погибают вскоре после рождения.

Более часто встречается трисомия по 13-й хромосоме, описанная в 1961 г. К. Патау. При синдроме Патау отмечаются значительные дефекты строения черепа, микроцефалия, низкий скошенный лоб, узкие глаза, запавшая переносица, гипотелоризм, низко расположенные ушные раковины, расщепление верхней губы и нёба, полидактилия, дефекты сердечно-сосудистой системы и других внутренних органов, недоразвитие переднего отдела мозга. Дети погибают в первые 3 месяца после рождения.

Трисомия по 18-й хромосоме называется синдромом Эдвардса. Он чаще бывает у мальчиков. Как и при синдроме Патау, у детей наблюдаются большие изменения со стороны черепа и скелета. Такие дети обычно рождаются переносными, в асфиксии, с долихоцефалией, узким лбом, выступающим затылком, расщеплением нёба. Нижняя челюсть недоразвита, рот маленький, ушные раковины деформированы и низко расположены. Отмечаются большие деформации пальцев рук, уплощение свода стопы, из-за чего стопа имеет форму качалки, пальцы ног укорочены. Кожа очень подвижна, из-за чего образуются складки на шее и других частях тела. Глазные яблоки маленькие, выражены дефекты внутренних орга-

нов (сердца, пищеварительного канала), у мальчиков отмечены крипторхизм, а у девочек — гипертрофия клинтора. Мальчики погибают вскоре после рождения, девочки живут до года.

Трисомия по 22-й хромосоме. В литературе описано около 30 случаев болезни. Эти дети — глубокие олигофрены. У них выражены микроцефалия, клювовидный нос, низко расположенные ушные раковины, расщепление нёба, гипоспадия, гипотония мышц. Такие дети рождаются у родителей с нераспознанным мозаицизмом. Диагноз можно установить на основании исследования карноти́па.

В последние годы описаны случаи трисомии по 3, 10, 14, 16 и 20-й хромосомам, но обобщающих работ по клинике этих хромосомных аномалий нет.

Синдром триплондии. По данным Г. И. Лазюка, в 1979 г. в мировой литературе было описано 32 наблюдения новорожденных детей с триплоидией (69, XXV или 69, XXX). Продолжительность жизни таких детей в среднем равнялась 9 дням. Предполагается, что триплоидия происходит в результате отсутствия редукции при первом или втором мейотическом делении или вследствие оплодотворения яйцеклетки двумя спермиями (диандрия). У матерей таких детей во второй половине беременности наблюдаются токсикоз и многоводие. У детей выявляются большие дефекты в строении скелета и внутренних органов. У мальчиков обнаруживаются дефекты в наружных половых органах, гонадах, надпочечниках, по-видимому, в результате повышенной активности генов, расположенных в двух X-хромосомах. Но половой хроматин у них не отмечается. У девочек аномалий половых органов не наблюдается. Г. И. Лазюк указывает, что при рождении ребенка с триплоидией отмечаются резкое увеличение плаценты и псевдокистозная дегенерация ворсинок хориона, которые не встречаются ни при какой другой хромосомной патологии. Поэтому триплоидию можно диагностировать на основании указанных изменений плаценты даже без исследования карноти́па ребенка. Карнотип родителей во всех случаях нормальный.

В последние годы в связи с введением дифференциальной окраски хромосом стало возможным исследование их структурных изменений — выявление делеций и транслокаций части той или иной хромосомы на другую, что можно трактовать как частичную трисомию.

Как делеции, так и транслокации могут захватывать части длинного (p) или короткого (q) плеча хромосом.

Так, при хроническом миелолейкозе выявлена транслокация короткого плеча 22-й хромосомы на короткое плечо 9-й хромосомы — T/9q+; 22q—, при лимфоме Беркита — T/8q—; 14q+, при менингеоме — потеря или частичная делеция 22-й хромосомы. При лимфосаркоме и миеломе выявляется дополнительный хромосомный район в длинном плече 14-й хромосомы; при остром лейкозе — потеря 7-й хромосомы или появление дополнительной 9-й; при аниридии и опухоли Вильмса — делеция длинного плеча 11-й хромосомы; при ретинобластоме — частичная делеция короткого плеча 13-й хромосомы и другие аномалии.

Из-за малого количества наблюдений больших обобщающих работ на эту тему еще нет.

Моносомии по какой-либо аутосоме с жизнью не совместимы, а поэтому живорожденные плоды здесь неизвестны. Совместимыми с жизнью являются изменения количества половых хромосом, такие, например, как моносомия и трисомия. Они совместимы с жизнью потому, что в половых хромосомах активность генов в основном проявляется только в процессе эмбриогенеза, затем она снижается. У взрослого организма активных генов, находящихся в половых хромосомах, мало.

ГОНОСОМНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром Шерешевского — Тернера. Это заболевание впервые описано Н. А. Шерешевским в 1925 г., а затем в 1938 г. — Тернером. В. 1959 г. К. Форд установил, что у этих больных только одна X-хромосома, картиотип их описывается формулой 45,0X. Это женщины низкого роста с половым инфантилизмом. У них аномальные половые органы, узкое влагалище, недоразвиты матка и яичники, гипертрофирован клитор, скудное оволосение на лобке. Месячных не бывает или они однократны. Грудные железы отсутствуют. На их месте иногда определяются складки жира. Соски недоразвиты, ореолы втянуты, широко расставлены и не пигментированы. Ушные раковины деформированы, расположены низко, шея короткая, по ее бокам отмечается широкая кожная складка, идущая от сосцевидных отростков к надплечию. Волосы на шее растут низко. Нередко отмечается эпикант, а также ми-

кро- и ретрогнатия. Выявляется узкое и высокое твердое нёбо (рис. 28).

Отмечаются изменения и со стороны конечностей: вальгусная позиция локтевых суставов, широкие ладони, укорочен безымянный палец, укорочен и искривлен мизинец, деформированы и глубоко посажены ногти, расширен угол atd. На кончиках пальцев преобладают круговые узоры, из-за чего увеличен гребневый счет.

Ногти короткие, толстые. 3, 4 и 5-й пальцы ног укорочены, искривлены и неправильно располагаются над стопой.

Отмечаются значительные изменения со стороны внутренних органов: могут обнаруживаться каорктация аорты, стеноз легочной артерии, незаращение межжелудочной перегородки, подковообразная почка.

Со стороны нервной системы существенных изменений не отмечается. Интеллект у них нарушен мало или вообще не страдает.

На рентгенограммах трубчатых костей отмечается задержка окостенения, хотя рост таких женщин прекращается в 15—18 лет, а слияния эпифизов и метафизов нет даже в 25-летнем возрасте. Определяются увеличение медиальных мышцелков бедренных костей и уменьшение большеберцовых, истончение латеральных концов ключицы, остеопороз костей, особенно метафизов трубчатых костей.

Однако не все из указанных симптомов бывают у одного и того же больного.

У больных резко снижено выделение эстрогенов и повышена экскреция гонадотропина.

При рождении ребенка не всегда можно установить правильный диагноз. Нередко у них отмечают лимфатический отек конечностей и избыток кожи на шее, кото-



Рис. 28. Синдром Шерешевского—Тернера

рая потом превращается в кожную складку. Дети рождаются часто недоношенными, с малым ростом. Обычно диагноз устанавливается позже, когда наблюдаются отставание девочки в росте и половой инфантилизм. Важным для диагностики синдрома Шерешевского — Тернера является исследование полового хроматина в букальном эпителии. Его там не обнаруживается, что свидетельствует о моносомии по X-хромосоме. Известно, что в клетках женского организма одна хромосома X в интерфазе неактивная, она спирализована и образует половой хроматин, или тельце Барра, которое обнаруживается у ядерной оболочки. У мужчин полового хроматина нет, так как у них одна X-хромосома, которая функционально активна (см. рис. 24).

В сегментоядерных лейкоцитах здоровых женщин имеются палочкообразные выросты, так называемые барабанные палочки, которые трактуются как спирализованная X-хромосома. У мужчин, а также у женщин, больных синдромом Шерешевского — Тернера, барабанные палочки не обнаруживаются. Окончательный диагноз устанавливается на основании исследования карнотипа: у них обнаруживается 45 хромосом, при одной X-хромосоме 45, X0. Реже отмечается мозаицизм, когда в одних клетках карнотип нормальный — 46, XX, а в других — моносомия по X-хромосоме — 45, X0. Клинически мозаичные случаи протекают более мягко. У таких женщин могут наблюдаться менструации, и они могут быть матерями.

Причина рождения детей с синдромом Шерешевского — Тернера не ясна. Возраст родителей роли не играет. Но такие дети рождаются чаще у родителей низкого роста, у которых карнотип при обычном исследовании нормальный. Потеря X-хромосомы, по-видимому, происходит на первых этапах дробления зиготы. Путем определения группы крови Xg (ген, ее определяющий, находится в коротком плече X-хромосомы) было установлено, что единственная хромосома у них может быть как отцовская, так и материнская, т. е. «виновными» в рождении такой девочки могут быть как мать, так и отец. Описаны случаи рождения больных синдромом Шерешевского — Тернера матерью, которая во время беременности перенесла краснуху (В. Маккьюсик, 1976).

В мировой литературе описано 63 беременности у 28 женщин с синдромом Шерешевского — Тернера, которые закончились рождением 39 живых детей. Из них феноти-

пически здоровыми было обнаружено 18 (с нормальным кариотипом). У остальных были обнаружены пороки внутренних органов и головного мозга и признаки синдрома Шерешевского — Тернера, как и у матери.

Фенокопией синдрома Шерешевского — Тернера является синдром Нунан.

В отечественной литературе этот синдром описан Е. В. Большой и Е. М. Сельвинской в 1981 г. Авторы наблюдали 11 больных, фенотипически похожих на больных синдромом Шерешевского — Тернера, но кариотип их был нормальный. Среди них были как девочки, так и мальчики. У них отмечались задержка роста, характерные черты лица, широкая шея, низкая линия роста волос на шее, высокое небо, вальгусная установка суставов, различные пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой системы и органа зрения, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия. В отличие от синдрома Шерешевского — Тернера, у них не было лимфатического отека лица и конечностей при рождении, а явления деменции выражены больше. Но основным отличием являлся нормальный кариотип (46, XX или 46, XY) и удовлетворительное развитие половых органов. У девочек наблюдались менструации, хотя наступали они с опозданием. Они могли быть матерями, а мальчики были фертильны и могли стать отцами. Склонность к синдрому Нунана наследуется, однако тип наследования окончательно не установлен. Есть указания на то, что он наследуется аутосомно-доминантно, или доминантно, сцепленно с X-хромосомой.

Синдром полисомии по X-хромосоме у женщин. При кариотипе 47, XXX фенотипических изменений может и не быть, так как здесь две X-хромосомы спирализованы и представляют собой половой хроматин. У них может наблюдаться умственная отсталость. Такие женщины могут иметь здоровое потомство, так как половина их гамет несет нормальный набор хромосом. Описаны случаи с 4 и 5 хромосомами. Чем больше X-хромосом, тем более выражен дефект умственного развития, а также изменения фенотипа и половой инфантилизм. Такие женщины высокого роста, со значительными изменениями скелета, искривлением позвоночника, депигментированными пятнами и др. Чем больше X-хромосом в кариотипе, тем меньше гребневый счет, так как у них преобладают дуговые узоры на кончиках пальцев. При кариотипе 48, XXXX дети маложизнеспособны и обычно рано умирают.

Синдром Клайнфельтера. Описан впервые Н. Клайнфельтером в 1924 г. как синдром первичного мужского гипогонадизма. В 1956 г. Р. Бригс и М. Барр выявили у них лишнюю X-хромосому. Таким образом, кариотип больных 47, ХХУ. В клетках букального эпителия обнаруживается половой хроматин, как у нормальных женщин. До достижения половой зрелости клинически синдром может быть не замечен. При половой зрелости отмечаются признаки евнухоидности. У больных недоразвиты половые железы при хорошем развитии полового члена, отсутствует растительность на лице, выраженная гинекомастия, отложение жира на бедрах по женскому типу. Они обычно высокого роста за счет удлинения конечностей при относительно коротком туловище. Рост волос на лобке у них по женскому типу, высокий голос. При гистологическом исследовании семенников отмечаются склерозирующая гиалинизация семенных канальцев, гиперплазия интерстициальных клеток Лейдига и гибель клеток Сертоли, повышенное выделение фолликулолизирующего гормона.



Рис. 29. Синдром Клайнфельтера

Из-за отсутствия сперматогенеза такие мужчины бесплодные. Больные синдромом Клайнфельтера страдают дебильностью разной степени (рис. 29).

Описаны случаи синдрома Клайнфельтера с тремя и четырьмя X-хромосомами. Чем больше X-хромосом в кариотипе, тем более выражены симптомы заболевания и степень дебильности.

Причина появления болезни Клайнфельтера неясна. Такие дети обычно рождаются у пожилых матерей, хотя кариотип их нормальный. Нерасхождение X-хромосом, по-видимому, произошло на ранних стадиях развития зиготы. Наследственность при болезни Клайнфельтера не изучена, так как такие больные потомства не оставляют.

Синдром дисомии по Y-хромосоме. Кариотип 47, ХУУ описан как фенотипически здоровых мужчин, так и у

мужчин с гипогонадизмом, крипторхизмом, умственной отсталостью и развитой мускулатурой. Несбалансированный полиморфизм половых хромосом приводит к особенностям развития нервной системы, снижению интеллекта, что может явиться причиной агрессивности и криминальных поступков этих лиц. Зарубежные ученые обнаружили кариотип 47, XYY у агрессивных мужчин, преступников-рецидивистов с высоким ростом, правильным телосложением, большими ушными раковинами и надбровными дугами, хорошо развитой мускулатурой, мужским типом оволосения, нормальным развитием половых желез, превалированием лицевого скелета над мозговым.

Моносомия по Y-хромосоме (в отличие от моносомии по X-хромосоме) в литературе не описана. По-видимому, развитие зародыща с одной Y-хромосомой без X-хромосомы невозможно, так как Y-хромосома несет незначительную генетическую информацию и не может компенсировать отсутствующую X-хромосому.

К настоящему времени исследование кариотипа методом простой окраски хромосом было проведено почти при всех наследственных заболеваниях и дефектах развития. Поэтому эта методика фактически себя исчерпала, и в настоящее время такие исследования не планируются (Н. П. Бочков). Наступил новый этап исследования хромосом — изучение кариотипа при дифференциальной окраске хромосом. Этим методом можно различать каждую хромосому, обнаруживать весьма тонкие структурные изменения в ней (частичные трисомии, частичные моносомии, делеции, инверсии, изохромосомы и др.).

В последние годы в связи с исследованием лейкоцитов, размножаемых в искусственных средах с целью исследования кариотипа человека, была выявлена повышенная ломкость ряда хромосом, что сопровождается различной патологией. Так, повышенная ломкость X-хромосомы у мужчин вызывает такие симптомы, как мегалотестес, большой лоб, выступающий подбородок, большие ушные раковины, бледно-голубая радужка, умственная отсталость. При ломкости 16-й хромосомы у членов семей обнаруживаются врожденные пороки, бесплодие. Предполагается, что ломкие участки хромосом, по-видимому, являются районами интеграции вирусов, которые так модифицируют эти места хромосом, что здесь нарушается репарация, происходит поломка этих ядерных структур.

**НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
[ГЕРМАФРОДИТИЗМ]**

Формирование пола происходит на ранних стадиях онтогенеза. У эмбриона раннего периода половые железы представлены генитальными валиками, в которых еще нет половых клеток. Первичные половые клетки (гоноциты) образуются в желточном мешке эмбриона. Амебондными движениями они проникают в генитальные валики, из которых потом развиваются половые железы. В зависимости от того, в какую часть генитальных валиков (периферическую или центральную) они проникают, развивается яичник или семенник. Миграция гоноцитов в периферическую или центральную часть генитального валика определяется HY-геном, locus которого локализован в коротком плече Y-хромосомы. В последнее время высказывается предположение, что HY-ген находится в X-хромосоме или в одной из аутосом, а в Y-хромосоме находится ген, определяющий активность HY-гена (регулирующий фактор). При проникновении гоноцитов в коровую периферическую часть генитального валика образуется яичник, а при проникновении в мозговую (центральную) — семенник.

Таким образом, первично пол определяется генетически. Дальнейшее формирование полового аппарата человека происходит под влиянием половых гормонов, выделяемых половыми железами.

На ранних стадиях развития эмбриона генитальный тракт представлен индифферентными, общими для обоих полов структурами: мюллеровыми и вольфовыми каналами, впадающими в мочеполовой синус. Из мюллеровых и вольфовых протоков формируются внутренние половые органы. Мочеполовой синус образует половые складки, половой бугорок и половой валик, из которых формируются наружные половые органы.

При развитии женской половой системы вольфовы протоки регрессируют, а из мюллеровых образуются фаллопиевы трубы, матка и верхняя часть влагалища. Половой бугорок превращается в клитор, половые складки — в малые губы, а половой валик — в большие половые губы.

При формировании мужской половой системы — регрессируют мюллеровы протоки, а вольфовы дифферен-

цируются в семяпровод, семенные пузырьки и придаток яичка. Из мочевого синуса формируется предстательная железа. Из полового бугорка образуется половой член, а из полового валика — мошонка.

Для дифференциации женского фенотипа половых гормонов не требуется, женский фенотип является как бы нейтральным, а для нормального развития мужского фенотипа необходимо наличие двух факторов, которые синтезируются в семенниках: а) регрессии, подавляющей дальнейшее развитие мюллеровых протоков, и б) тестостерона, способствующего превращению вольфовых протоков в мужские половые органы (семенные протоки, семенные пузырьки и придатки яичка). Продукт дальнейшего превращения тестостерона (дигидротестостерон) способствует развитию мужской уретры и наружных половых органов. Превращение тестостерона в дигидротестостерон осуществляет фермент 5 α -редуктаза. Дефект этого фермента приводит к нарушению нормальной дифференцировки наружных половых органов. Удаление в эксперименте валика, из которого формируются гонады, приводит к агенезии гонад и формированию женского соматического пола.

Нарушение развития производных вольфовых или мюллеровых каналов является причиной появления разных форм гермафродитизма или интерсексуальности. В клинике выделяют истинный и ложный (псевдо) гермафродитизм. При истинном гермафродитизме у субъекта обнаруживаются как гонадные, так и соматические признаки мужского и женского пола одновременно, а при ложном гермафродитизме у субъекта — гонады какого-либо одного пола (мужские или женские), а наружные половые органы — обоих партнеров с разной степенью выраженности у разных индивидов. Это обусловлено тем, что формирование гонад и наружных половых органов происходит не одновременно и на их формирование оказывают влияние разные продукты.

Истинный гермафродитизм развивается в результате дефекта раннего процесса гонадогенеза, а псевдогермафродитизм является результатом более позднего дефекта генитальной дифференцировки. Так как процесс развития мужского пола более сложный, то он представляет большие возможности для развития разного рода нарушений половой дифференцировки.

Различают три формы истинного гермафродитизма:

предзиготный, зиготный и постзиготный (Р. Поповианов и др., 1973).

Предзиготный гермафродитизм обусловлен сильным маскулинизирующим влиянием Y-хромосомы на X-хромосому. Он носит семейный характер. Предполагается, что при сперматогенезе наблюдается конъюгация между коротким плечом Y-хромосомы, в котором локализован ген, определяющий мужской пол (NY-антиген), и длинным плечом X-хромосомы; здесь могут произойти транслокации этого участка Y-хромосомы и образование транслокационной XY-хромосомы. При слиянии спермия, несущего такую хромосому, с яйцеклеткой возникает зигота с транслоцированной Y-хромосомой XX_Y, которая и обуславливает развитие одновременно семенников и яичников или гибридных овотестес, когда в одной гонаде находится и семенник, и яичник. Наблюдаются случаи, когда с одной стороны обнаруживается семенник, а с другой — яичник. В этом случае на стороне яичника обнаруживается однорогая матка, а на стороне семенника — семяпровод. Поэтому гормональный фактор, вырабатываемый семенниками и вызывающий редукцию мюллеровых проходов, действует локально, т. е. только с одной стороны. Кариотип таких гермафродитов 46, XX, но одна из X-хромосом имеет транслокацию — 46,XX_Y. Правильность такого предположения подтверждается наличием флюоресцирующего тельца в клетках указанных индивидуумов, которое обнаруживается при окраске клеток акрихином.

Зиготный гермафродитизм, обусловленный двойным оплодотворением яйцеклетки двумя спермиями с X- и Y-хромосомами. Образуются две зиготы с разными гоносомными формулами — так называемый химеризм. Кариотип таких гермафродитов мозаичный — 46, XX/46, XY. При исследовании эритроцитарных антигенов данных гермафродитов у них определяются две популяции эритроцитов.

Постзиготный гермафродитизм. Он возникает в результате митотического слияния гомозигот в blastomere делящейся яйцеклетки. Кариотип таких гермафродитов бывает разный: 45, X/46, XY: 46, XX/47, XX_Y: 46, XX/47, XY_Y: 46, XX/49, XX_Y_Y и др.

При истинном гермафродитизме как внутренние, так и наружные половые органы бисексуальны, но развитие их бывает различным у разных индивидуумов.

При вседогермафродитизме у больных гонады одного пола (яичники или семенники), а соматический пол несет черты бисексуальности, выраженные в разной степени. Псевдогермафродитизм обусловлен ненормальным образованием половых гормонов или нечувствительностью тканей генитального тракта к этим гормонам.

Различают мужской и женский псевдогермафродитизм.

Мужской псевдогермафродитизм. При нем гонады мужского пола, а соматически они несут признаки женского пола или обоих полов. Если у них женский соматотип, то карiotип таких лиц 46, XX (тестикулярная феминизация), а если соматический тип интерсексуальный, то карiotип мозаичный: 45, X/46, XV, 46, XX/46, XY.

Как указывалось выше, продукт превращения тестостерона — дигидротестостерон определяет развитие мужской уретры и наружных половых органов. При дефиците дигидротестостерона формирование наружных половых органов происходит по женскому типу, а внутренние половые органы мужские. Карiotип таких лиц 46, XV. В других случаях отмечаются нечувствительность тканей-мишеней к андрогенам и избыточная продукция эстрогенов. Склонность к развитию псевдогермафродитизма передается по наследству и определяется аутосомно-рецессивно.

Женский псевдогермафродитизм. При этой форме гонадный пол женский, карiotип 46, XX, а соматический пол формируется по мужскому типу (врожденный андрогенитальный синдром).

Он обусловлен гиперплазией надпочечников и избыточным выделением андрогенов. Первопричиной является недостаточность образования кортизола в надпочечниках при нормальном образовании половых гормонов. Кортизол в норме оказывает ингибирующее влияние на гипофиз через гипоталамус. При отсутствии этого ингибирующего влияния в гипофизе вырабатывается избыточное количество АКТГ, который вызывает гиперплазию надпочечников, избыточное выделение андрогенов, от которых и зависит маскулинизация женщины. Женский псевдогермафродитизм наблюдается также при опухолях яичников во время беременности и чрезмерной продукции вирилизирующих гормонов.

Описаны случаи женского псевдогермафродитизма у девочек, родившихся от матерей, получающих во время

беременности синтетические гестагены с целью ее сохранения при привычных абортах.

Резюмируя вышесказанное, мы видим, что первично пол определяется генами, расположенными в половых хромосомах. Эти гены обуславливают развитие гонад, гонады продуцируют соответствующие гормоны, влияющие на развитие соматических признаков пола. На основании соматических признаков определяется гражданский пол, а затем — психический и социальный пол. По И. В. Голубаевой (1980), эта последовательность следующая: генетический (хромосомный) пол → гонадный пол → гормональный пол → соматический пол → гражданский пол → психический пол → социальный пол.

Учитывая вышесказанное, формирование психического и социального пола в случаях нарушения половой дифференцировки должно вестись исходя из хромосомного и гонадного пола.

Глава 13

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Клиника и генеалогия наследственных заболеваний нервной системы изучены больше, чем наследственных заболеваний других систем, благодаря работам многих выдающихся отечественных и зарубежных ученых. Именами некоторых из них названы ряд заболеваний: болезнь Штрюмпелля, Фридрейха, Мари, Эрба — Рота, Вильсона — Коновалова и др.

Было установлено, что многие наследственные заболевания нервной системы, казавшиеся однородными, являются гетерогенными (С. Н. Давиденков, 1947, Л. М. Калмыкова, 1976), что затрудняет построение единой классификации и разработку методов патогенетической терапии большинства из них.

С. Н. Давиденков (1961) предложил клиническую классификацию этих заболеваний, исходя из преимущественного поражения того или иного отдела нервной системы. Клиническая классификация является наиболее приемлемой для практического пользования.

Нам представляется наиболее целесообразно наследственные заболевания разделить на 6 групп:

1. Наследственные заболевания нервно-мышечного аппарата.
2. Наследственные заболевания с преимущественным поражением пирамидной и координаторной систем.
3. Наследственные заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы.
4. Факоматозы.
5. Внутриклеточные липидозы и лейкодистрофии.
6. Поражения нервной системы при наследственных энзимопатиях.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

Это самая большая группа заболеваний, в которую включены первичные миопатии (прогрессирующие мышечные дистрофии), вторичные миопатии (спинальные и невральные амиотрофии), миотонические синдромы, миастения, пароксизмальная миоплегия.

Прогрессирующие мышечные дистрофии (миопатии)

Это неоднородная группа заболеваний. Сюда входят аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с полом формы заболевания. Наиболее часто встречающаяся и наиболее злокачественная псевдогипертрофическая, сцепленная с полом форма Дюшенна. Болеют мальчики. Заболевание начинается в первые 3—5 лет жизни, когда у ребенка самый активный двигательный период жизни. Менее злокачественная форма аутосомно-рецессивная тазо-лопаточная форма Эрба — Рота. Различают три варианта этой формы: а) типичный вариант (юношеская форма) — заболевание развивается на втором десятилетии жизни, б) ранний вариант — заболевание развивается на первом десятилетии жизни и в) поздний вариант, когда заболевание развивается в конце второго и в начале третьего десятилетий жизни. Чем раньше начинается заболевание, тем оно имеет более злокачественное течение. Наиболее доброкачественная форма — аутосомно-доминантная, плече-лицевая форма Ландузи — Дежерина с поздним началом и резко выраженной экспрессивностью.

При миопатии Дюшенна и миопатии Эрба — Рота процесс начинается с мышц тазового пояса, а затем рас-

пространяется на проксимальные отделы нижних и верхних конечностей. Наиболее типична клиническая картина миопатии — это форма Эрба — Рота. При ней отмечается гибель мышц не только конечностей, но и туловища (рис. 30). Из-за слабости мышц тазового пояса вначале ребенок не может прыгать, с трудом поднимается по лестнице и встает с пола. Он при этом помогает себе руками, как бы взбирается по телу (рис. 31). Из-за слабости и атрофии мышц туловища и ягодниц у них выражен лордоз, лопатки отстают от туловища (крыловидные лопатки).

Из-за слабости и атрофии мышц плечевого пояса у больных определяется симптом «свободных плеч». Плечевой пояс можно высоко поднять вверх, голова больного при этом как бы утопает между лопаток (рис. 32). На животе более атрофируются прямые и косые мышцы и дольше сохраняются поперечные; поэтому у больных тонкая (осиная) талия.

Наряду с атрофией одних групп мышц отмечается псевдогипертрофия других, обычно икроножных и реже дельтовидной (особенно при форме Дюшенна). Икроножные мышцы утолщены, твердые на ощупь, так как погибшие мышечные волокна замещаются соединительной и жировой тканью. Часто наступает ретракция этих мышц, из-за чего стопа принимает форму конской. Если больной может стоять, то он стоит на пальцах и не может встать на пятки. Истончение и атрофия мышц наступают неравномерно по длине. Позже в процесс вовлекаются и мышцы лица. На лице больше атрофируются мышцы, поднимающие углы рта, а сохраняются поперечные. Поэтому при улыбке и смехе углы рта у больного растягиваются в стороны (поперечная улыбка) (рис. 33). Атрофированная круговая мышца рта нередко замещается жировой тканью, губы оттопыриваются (гу-



Рис. 30. Миопатия (форма Эрба—Рота)



Рис. 31. Миопатия. Подъем больного в вертикальное положение с помощью рук

бы тапира). Дальнейшая атрофия мышц приводит к неподвижности больных, иногда они не в состоянии обслуживать себя даже в постели и нуждаются в посторонней помощи.

При плече-лопаточно-лицевой форме Ландузи — Дежерина процесс начинается с лопаточных мышц, а затем распространяется на мышцы лица. Лицо больных лишено морщин, глаза плохо закрываются, обеднена мимика — «миопатическое лицо». Из-за слабости мышц плечевого пояса больные не в состоянии поднять руки выше горизонтального уровня, у них крыловидные лопатки (рис. 34).

У женщин заболевание протекает тяжелее, чем у мужчин, однако на работоспособность влияет незначительно. Эти больные могут выполнять легкий физический труд. На умственные способности заболевание не влияет. Эти больные могут вступать в брак и иметь детей, половина которых может также болеть этой формой миопатии. При миопатии Дюшенна у больных отмечается поражение сердечной мышцы, у них страдает и интеллект.

В последние годы описан другой вариант псевдогипертрофической сцепленной с полом миопатии — форма



Рис. 32. Миопатия. Симптом свободных плеч



Рис. 33. Лицо миопата («перечная» улыбка)

Беккера. Это доброкачественная форма миопатии, при которой отмечается псевдогипертрофия икроножных мышц без выраженной атрофии других мышечных групп. Интеллект этих больных не страдает. Ген, ее определяющий, находится в X-хромосоме, но в другом локусе. (Эти две формы миопатии являются генокопиями). Наряду с наследственными (сегрегатными) формами миопатии, которые составляют $2/3$ больных, наблюдаются и спорадические (мутантные) случаи $1/3$. Мутации возникают в гаметах отца в 2,5 раза чаще, чем в гаметах матери.

Более редкими формами миопатии являются дистальная, офтальмоплегическая и фарингеальная. При ди-



Рис. 34. Миопатия (крыло-видные лопатки)

анамнеза, вегетативные нарушения и провести прозерин-новый тест (рис. 35).

Патогенез миопатии окончательно не выяснен. Наиболее признанной является гипотеза «дефектных мембран» мышечных клеток и цитоплазматических органелл. Из-за нарушения химической структуры сарколеммы отмечается повышенная диффузия через нее ряда ферментов, гликогена, аминокислот, креатина и других компонентов мышечной клетки. В сыворотке повышено содержание альдолазы, креатинкиназы, лактат-дегидрогеназы, а в мышечной ткани концентрация этих ферментов понижена, т. е. эти сывороточные ферменты имеют мышечное происхождение. При далеко зашедших стадиях заболевания, когда уже погибла значительная масса мышц, концентрация указанных ферментов в сыворотке снижается. Имеет место нарушение обмена циклических нукле-

стальной миопатии процесс начинается с атрофии мышц предплечья и голени. Заболевание начинается в возрасте 40—60 лет и прогрессирует медленно. Наследуется ауто-сомно-доминантно. Клинически напоминает невральную амнотрофию Шарко — Мари — Тута, однако у больных не наблюдается чувствительных расстройств и характеризуется поздним началом. Офтальмо-плегическую форму миопатии некоторые авторы считают легким вариантом плече-лопаточ-но-лицевой формы, однако наследуется она аутосомно-ре-цессивно. Начинается заболевание с опущения век, затем вскоре присоединяется наруж-ная офтальмоплегия. Реже процесс переходит на мышцы лица и шеи. Эту форму миопатии необходимо дифференцировать со стволовым энцефалитом и мнестенней. В этих случаях необходимо учитывать данные



Рис. 35. Офтальмоплегическая форма миопатии

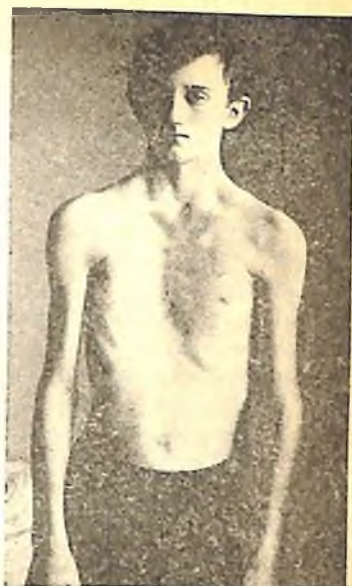


Рис. 36. Непрогрессирующая (пчеливидная) форма миопатии

отидов, которые играют роль регуляторов процессов метаболизма в мышечном волокне и являются посредниками между гормонами и генетическим аппаратом клетки. Это — аденилатциклаза и фосфодиэстераза, влияющие на синтез и распад аденозинмонофосфата (АМФ), которая контролирует активность ряда ферментов мышечных волокон. В последние годы в эксперименте на мышцах установлено, что у мышей-миопатов уменьшены размер и масса тимуса и активность простогландинов, которые влияют на цикл обмена Ca^{2+} . Поражение тимуса является причиной снижения уровня простогландинов в раннем возрасте. По этой гипотезе, основным звеном патогенеза миопатии является нарушение процесса высвобождения Ca^{2+} мембранами саркоплазматического ретикулула. Если недостаточность простогландина E является причиной развития миопатии Дюшенна, то избыточность его — причиной миотонии. Имеют значение и иммунные механизмы. Так, при миопатиях, миастении, атрофической миотонии и полимиозите отмечается недостаточность клеточного иммунитета, однако здесь не ясны причинно-следственные отношения.

Врачу-невропатологу важно установить гетерозиготное носительство гена миопатии, прежде чем дать совет в отношении деторождения у ближайших родственников больных миопатией. В некоторой степени здесь помогает выявление некоторых неврологических симптомов, а также электрофизиологическое и биохимическое исследование. Неврологическими микросимптомами гетерозиготности являются укорочение брюшка икроножной мышцы и удлинение ахиллова сухожилия, снижение или отсутствие ахилловых и коленных рефлексов, резкое уплотнение мышц у физически истренированных лиц, ослабление тонуса мышц и связочного аппарата, проявляющееся в чрезмерной гибкости пальцев, плоскостопии и искривлении позвоночника, утолщение и уплотнение локтевого и большого ушного нервов (С. А. Мельников, Ф. Г. Горбачева, 1967).

При электромиографическом исследовании накожными электродами у больных и гетерозиготных носителей отмечается снижение вольтажа кривой ЭМГ, а в сыворотке крови — повышенное содержание альдолазы и креатинкиназы. Скрининг на миопатию Дюшенна проводится у детей 5—6-дневного возраста путем определения концентрации креатинкиназы в капле крови. Концентрация креатинкиназы у данных детей повышена.

С внедрением в практику электронномикроскопического исследования выявлены врожденные (непрогрессирующие) формы миопатий. Для них характерны раннее начало заболевания, большая слабость и дряблость мышц в проксимальных отделах конечностей и стационарное (непрогрессирующее) течение. Выделяют несколько форм врожденных миопатий.

Миопатия центрального стержня. В центральной части мышечного волокна отсутствует активность мышечной фосфорилазы и молочной дегидрогеназы, что выявляется гистохимически, а при электронно-микроскопическом исследовании — дезорганизация фибрилл — нечеткость деления на саркомеры и изменение полос. Мышечное волокно напоминает картину волокна, наблюдаемую при денервации.

На этом основании высказывается предположение о связи заболевания с нарушением иннервации во внутриутробном периоде онтогенеза. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно.

Нитевидная миопатия. При гистологическом исследо-

вани во многих мышечных волокнах обнаруживаются нитевидные структуры, расположенные в центре или на периферии мышечных волокон, в которых отсутствует поперечная исчерченность волокон и разный их калибр. Клинически у больных кроме понижения мышечного тонуса и истончения мышц выявляются аномалии скелета, проявляющиеся деформацией позвоночника и грудной клетки, и вытянутость лицевого черепа (рис. 36).

Миотубулярная (центральноядерная) миопатия. У больных, как и при предыдущей форме, отмечаются понижение мышечного тонуса конечностей и туловища, опущение век, наружная офтальмоплегия, а также выявляются мышечные волокна небольших размеров с расположенными в центре ядрами, которые окружены светлым полем цитоплазмы, лишенным миофибрилл.

Миопатия с гигантскими митохондриями. Клинически проявляется врожденной гипотонией мышц, а при гистологическом исследовании выявляются гигантские митохондрии под сарколеммой, между фибриллами мышечных волокон.

Миопатические синдромы наблюдаются также при некоторых наследственных и ненаследственных заболеваниях: тиреотоксикозе, гиперкортицизме, акантоцитозе, полимиозите, гликогенозе Мак-Ардула, бронхогенном раке.

Вторичные миопатические синдромы (амиотрофии)

Спинальные амиотрофии. К ним относятся детская спинальная амиотрофия Верднига — Гоффманна и юношеская (доброкачественная) амиотрофия Кугельберга — Веландер.

Выделяемая ранее в самостоятельную нозологическую форму заболевания, врожденная миотония Оппенгейма (вялый ребенок) — в настоящее время считается легким вариантом спинальной амиотрофии или одной из форм врожденной (непрогрессирующей) миопатии (рис. 37).

На основании генеалогических исследований, проведенных в последние годы, установлено, что детская и юношеская формы спинальных амиотрофий — это одно и то же заболевание, но проявляются они в разном возрасте и имеют разное течение.

При детской спинальной амиотрофии Верднига — Гоффманна заболевание развивается на первом году жизни



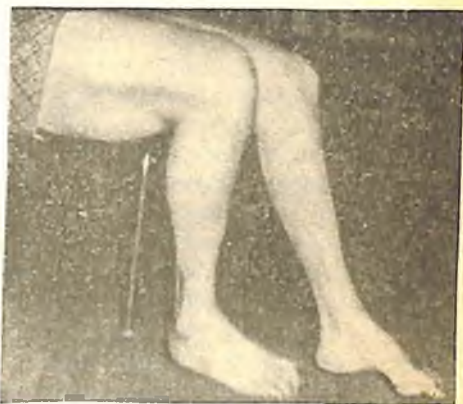
Рис. 37. Мнатовния Оппенгейма (вялый ребенок)

ребенка. Отмечается прогрессирующая атрофия мышц туловища и конечностей. Непораженными остаются только мышцы лица. Из-за слабости мышц и связочного аппарата ребенок вял, атоничен, он не может ходить и даже сидеть самостоятельно. Редко наблюдаются фасцикулярные подергивания мышц, которые обычно маскируются развитой подкожной жировой клетчаткой. Из-за слабости дыхательной мускулатуры, в том числе и диафрагмы, у них часты легочные осложнения. В поздних стадиях развиваются паралич диафрагмы и бульбарные расстройства, которые и являются причиной летального исхода. При гистологическом исследовании спинного мозга в нем отмечаются уменьшение и дегенерация клеток передних рогов, а также вторичная дегенерация передних корешков и периферических нервов. Указанные изменения локализуются в основном в области плечевого и поясничного утолщений спинного мозга. В мышцах наблюдаются явления нервогенной атрофии (пучки атрофированных мышечных волокон среди нормальных волокон). Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.



Рис. 38. Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута

Рис. 39. Амиотрофия Русси-Леви



При юношеской спинальной амиотрофии Кугельберга — Веландера заболевание начинается во втором-третьем десятилетии жизни и проявляется слабостью ног в проксимальных отделах. Затем присоединяется слабость рук. Фасцикулярные подергивания мышц скорее можно выявить пальпаторно, так как у больных обычно чрезмерно выражен подкожный жировой слой.

Этот вид амиотрофии еще называют доброкачественной миопатией с фасцикулярными и фибриллярными подергиваниями. В трудных случаях дифференциальной диагностики амиотрофии с первичной миопатией помогает электромиографическое и гистологическое исследование мышц. При ЭМГ исследовании покоящейся мышцы в ней отмечаются спонтанные разряды, а также одиночные разряды при напряжении мышц. При биопсии мышц отмечаются поля атрофированных мышечных волокон среди нормальных. Аминоацидурии, которая наблюдается у больных первичными миопатиями, здесь не бывает. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Невральные амиотрофии. В эту группу заболеваний относят невральную амиотрофию Шарко — Мари — Тута, наследственную арефлексию Русси — Леви и гипертрофический интерстициальный неврит Дежерина — Сотта.

Невральная амиотрофия Шарко — Мари — Тута про-

является прогрессирующей атрофией мышц конечностей: вначале нижних, а затем и верхних. Первыми поражаются разгибатели стопы. Стопа свисает, появляется ступаж при ходьбе. В дальнейшем процесс распространяется на голени и бедра, но проксимальные отделы поражаются меньше, чем дистальные, поэтому ноги больных напоминают ноги страуса (рис. 38). Через несколько лет наступает атрофия мышц верхних конечностей. Вначале атрофируются мышцы кистей, из-за чего последние приобретают форму обезьяньей лапы, а в дальнейшем процесс распространяется и на предплечья. Рука приобретает форму перевернутой бутылки. У больных исчезают сухожильные рефлексы, вначале ахилловы, а в дальнейшем и коленные. Мышцы туловища не поражаются. Несмотря на выраженную атрофию конечностей, больные длительное время сохраняют работоспособность, если их труд не связан с длительным стоянием или хождением.

Наряду с двигательными нарушениями у больных отмечаются и чувствительные расстройства, которые проявляются снижением всех видов чувствительности в дистальных отделах конечностей, но больше всего нарушается болевая и температурная. Иногда отмечается цианоз кожных покровов стоп и кистей.

В генетическом плане это гетерогенное заболевание, которое в большинстве случаев наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью. Реже встречаются случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые протекают более тяжело. Этим заболеванием чаще болеют мужчины. В процесс могут вовлекаться и черепные нервы, в том числе и зрительный, что проявляется замедленной реакцией на световые раздражители. Кроме наследственных форм описано много спорадических случаев заболевания. По наблюдениям С. Н. Давиденкова, на семейные случаи приходится 43 %, а на спорадические — 57 %.

При гистологическом исследовании периферических нервов и корешков в них отмечаются дегенеративные изменения как осевых цилиндров, так и оболочек. Иногда наблюдается гипертрофия интерстициальной ткани. В мышцах происходят те же изменения, что и при спинальных амиотрофиях (атрофия мышечных волокон в одних местах и сохранность их в других). По мере прогрессирования заболевания происходит гиалинизация мышечных волокон, а затем и дегенерация их.

Заболевание необходимо дифференцировать с хроническим полиневритом, дистальной формой миопатии и интерстициальным невритом Дежерина — Сотта.

Невральная амиотрофия Русси — Леви. Заболевание начинается в раннем детском возрасте. Клинически проявляется слабостью мышц дистальных отделов верхних и нижних конечностей, полдой стопой, арефлексией, снижением глубокой чувствительности и стационарным течением (рис. 39).

Г. К. Алиев (1981) провел электронейромиографическое исследование 14 больных невральной амиотрофией Русси — Леви и их родственников и выявил у них снижение скорости проведения импульсов по срединному и большеберцовому нервам до 20 % от контрольной группы и считает возможной диагностику заболевания этим методом на ранних субклинических стадиях.

Гипертрофический неврит Дежерина — Сотта — очень редкое заболевание. Клинически проявляется чувствительно-двигательным полиневритом с медленным прогрессирующим течением, иногда со значительной длительности ремиссиями. Больные жалуются на боли и слабость мышц дистальных отделов конечностей. У них полдая стопа. Рефлексы не вызываются. В дальнейшем наступает атрофия мелких мышц кистей. На этом фоне отмечается утолщение нервных стволов, которые заметно на глаз, а при их пальпации определяются бугристость и болезненность. В разных семьях отмечается различное течение заболевания. Наследуется как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно.

Некоторые авторы рассматривают интерстициальный неврит как особый вариант невральной амиотрофии Шарко — Мари — Тута, считая его невральной амиотрофией типа Б. При гистологическом исследовании периферических нервов отмечается разрастание соединительной ткани в нервных стволах. Эти изменения можно выявить еще в доклиническом периоде. В последние годы у больных интерстициальным невритом выявлено нарушение обмена керамидгексозидов и керамидгексозидсульфатов.

Заболевание необходимо дифференцировать с нейрофиброматозом Реклингхаузена и узелковым периартеритом. При нейрофиброматозе наблюдается локальное, а не диффузное утолщение нервных стволов; при нем не бывает спонтанных болей, атрофии мышц и арефлексии. При узелковом периартериите у больных отмечаются

повышение температуры тела, артериального давления, нарушение функции почек, положительные пробы, применяемые при диагностике коллагенозов.

Лечение больных с невральными амиотрофиями проводится анаболическими гормонами, АТФ, МАП, витаминами, а также симптоматически. Рекомендуются пошеенные ортопедической обуви.

Метаболические невропатии

К этой группе заболеваний относятся пароксизмальная миоплегия и болезнь Рефсума. При болезни Рефсума нарушения координации выступают на первый план, поэтому она будет рассмотрена в главе наследственных атаксий.

Пароксизмальная миоплегия (пароксизмальный паралич) — редкое наследственное заболевание. Клинически проявляется внезапно наступающими вялыми параличами, больше выраженными в проксимальных отделах конечностей и меньше — в мышцах туловища. Мышцы, иннервируемые черепными нервами, в процесс не вовлекаются. Поэтому больной во время приступа может разговаривать, принимать пищу. Приступы обездвиженности чаще развиваются под утро при пробуждении от сна или вечером перед засыпанием.

Во время приступа мышцы вялые, дряблые на ощупь. Они не реагируют на механические и электрические раздражения («трупная реакция»), хотя проводимость по периферическим нервам сохранена. Приступы обездвиженности сопровождаются вегетативными расстройствами в виде потливости, сухости во рту, лабильности артериального давления. В межприступном периоде соматических и неврологических расстройств не наблюдается. У некоторых больных накануне приступа отмечаются предвестники заболевания, проявляющиеся тяжестью рук и ног, общим недомоганием и др. Провоцирующими факторами приступов являются эмоциональные возбуждения, значительное физическое перенапряжение, охлаждение, избыточная углеводистая пища, принятая перед сном. Заболевание проявляется в возрасте 20—40 лет. Для него характерна высокая гормональная активность. С годами симптомы смягчаются, становятся более редкими или трансформируются в другую нозологическую форму (миопатия). Частота приступов бывает разной;

от одного-двух за всю жизнь до нескольких в сутки. Иногда развивается миоплегический статус, когда приступы повторяются один за другим. Чем чаще приступы, тем более легко они протекают. Редкие приступы протекают более тяжело. Обездвиженность может длиться от нескольких часов до нескольких суток. При тяжелых приступах в процесс вовлекается и мускулатура внутренних органов, что проявляется задержкой стула, мочи, расширением сердца. При вовлечении в процесс дыхательной мускулатуры может наступить смертельный исход.

Описаны и более легкие формы, при которых затрагиваются только отдельные мышцы, группы мышц или мышцы половины тела.

Наследуются аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью патологического гена. Описаны и спорадические случаи, которые связываются с влиянием экзогенных вредностей (инфекции, интоксикации).

На высоте приступа миоплегии у больных резко снижается концентрация калия в крови, а концентрация натрия увеличивается почти в два раза. Предполагается, что во время приступа ионы калия из межклеточного пространства проникают внутрь мышечных клеток. Это приводит к изменению мембранного потенциала клетки, которая становится неспособной отвечать на импульсы, поступающие по нервному волокну. В 1956—1963 гг. И. Гамсторп описала второй тип пароксизмального паралича — гиперкалиемический (или болезнь Гамсторп). При этой форме приступы развивались днем в состоянии бодрствования, во время относительного «голода». Приступы миоплегии более кратковременны, но могут повторяться несколько раз.

В процесс вовлекаются и мышцы, иннервируемые черепными нервами. Во время приступа дряблости мышц не наблюдается. В межприступном периоде у них отмечаются некоторые миотонические явления. Эта форма более благоприятна по сравнению с гипокалиемической формой заболевания.

В 1961 г. Д. Позинзер и Д. Керр описали третий тип пароксизмального паралича — нормокалиемический — натрийчувствительный, который протекает наиболее тяжело. Приступы миоплегии обычно начинаются в школьные годы, возникают ночью и длятся от нескольких дней до нескольких недель. Провоцирующими факторами яв-

ляются физический покой, охлаждение, эмоциональный стресс, прием алкоголя.

Таким образом, выделяются три формы пароксизмального паралича: а) гипокалиемический, б) гиперкалиемический (болезнь Гамсторп) и в) нормокалиемический (натрийчувствительный). Однако не все ученые считают целесообразным такое подразделение, так как описаны случаи, когда у одного и того же больного развиваются то гипокалиемические, то гиперкалиемические формы паралича. Миоплегический приступ напоминает симпато-адреналовый криз. У больных нарушается минеральный обмен, регулируемый минералокортикоидом альдостероном, выделяемым клубочковой зоной коры надпочечников. Выделение кортикоидов регулируется адренокортикотропным гормоном гипофиза, а секреция последнего — соответствующим стимулирующим или тормозящим гормоном гипоталамуса. Б. Н. Маньковский еще в 1928 г. высказывал мысль о связи пароксизмального паралича с нарушением функции гипоталамуса. Н. А. Ильина (1973) полагает, что у больных нарушен биосинтез стероидов в коре надпочечников, в результате чего в кровь периодически поступает избыточное количество дезоксикостерона или альдостерона.

Лечение больных пароксизмальным параличом должно проводиться дифференцированно, в зависимости от типа миоплегии. При гипокалиемической форме необходимо введение солей калия, а также альдактона (верошпирона) как антагониста альдостерона, при гиперкалиемической — солей кальция, глюкозы, при нормокалиемической форме — хлорида натрия. Больные пароксизмальной миоплегией должны избегать физических перенапряжений, работы в сыром и холодном помещении.

Миотонические синдромы

Описано несколько заболеваний, сопровождающихся миотоническими явлениями. Наиболее часто встречаются миотония Томсена, дистрофическая миотония и парамиотония.

Миотония Томсена описана датским врачом Томсеном, а затем его внуком. В их фамилии из 315 человек наблюдалось 64 больных миотонией. Сам Томсен также страдал этим заболеванием. Наследуется заболевание аутосомно-доминантно. У больных нарушается двига-



Рис. 40. Миотония Томсена (мышечный ровик на языке после удара)



Рис. 41. Миотония (мышечный ровик после короткого удара по дельтовидной мышце)

тельный акт, проявляющийся тоническим напряжением мышц после первого активного сокращения, затрудняющего их расслабление. Сжав кисть в кулак, больной с трудом ее расслабляет. Но после последующих таких сокращений тоническое напряжение уменьшается, мышца как бы разрабатывается. Тонические напряжения усиливаются на холоде и под влиянием эмоций и уменьшаются в тепле. Такое же напряжение мышц наблюдается и при механических и электрических раздражениях.

Болезнь начинается в молодом возрасте и характеризуется стационарным течением. Наиболее ранним симптомом миотонии является спазм мышц нижних конечностей, выявляемый при ходьбе. Вначале больной испытывает затруднение, которое постепенно уменьшается, но при повороте или подъеме по лестнице, т. е. когда в двигательный акт включаются другие мышцы, больной снова испытывает затруднение. Если больной при быст-

рой ходьбе споткнется, то он не может удержать равновесие и падает, так как у него своевременно не сокращаются необходимые мышцы. Большой миотонией не может присесть на корточки, не отрывая пятки от пола. Он приседает только на пальцах, а не всей подошвой. Из-за повышенного тонуса мышц и нарушения синкинезии мышц век и глазных мышц у больных может наблюдаться ложный симптом Грефе. Отмечается миотоническая реакция при аккомодации.

Вторым кардинальным синдромом миотонии является извращение механической возбудимости мышц. При ударе молоточком по тенару возникают спазм мышц тенара, быстрое приведение большого пальца к ладони и медленное, постепенное его отведение. При ударе молоточком по мышцам плечевого пояса, ягодичным или по языку на месте удара длительное время остается мышечный ровик, который сглаживается постепенно (рис. 40, 41). Отмечается миотоническая реакция сухожильных рефлексов.

У этих больных извращена и электрическая возбудимость поперечно-полосатой мускулатуры. После раздражения гальваническим током сокращение мышц сохраняется некоторое время и после прекращения раздражения.

Кроме этой основной доминантной формы описан аутосомно-рецессивный вариант миотонии: при ней миотонические явления выражены более резко. У больных отмечается выраженная гипертрофия мышц и более тяжелое течение заболевания. Болеют мужчины. Заболевание начинается во взрослом периоде жизни. При всех указанных формах миотонии атрофии мышц не наблюдается, наоборот, отмечается их гипертрофия (рис. 42, 43). В последующие годы ряд ученых описали другой вариант миотонии, при которой наряду с миотоническими явлениями отмечается атрофия мышц (атрофическая миотония или миотоническая дистрофия), а также другие расстройства: раннее облысение, ранняя катаракта, гипоплазия тестикул, снижение интеллекта, т. е. патологический ген здесь оказывает плеiotропное влияние. Заболевание начинается на втором-третьем десятилетии жизни и прогрессирует, особенно мышечные атрофии. Миотонические и атрофические явления выражены неравномерно по всей мускулатуре, особенно в отдельных группах мышц. Миотонические явления больше выраже-



Рис. 42. Гипертрофия мышц при миотонии



Рис. 43. Гипертрофия мышц при миотонии (вид сбоку)

ны в сгибателях кисти и жевательной мускулатуре, а атрофические — больше в мышцах лица, шеи, дистальных отделах рук. Наследуется аутосомно-доминантно.

Генетический локус дистрофической миотонии сцеплен с локусом секреторства *Se* антигенов АВ0 группы крови. Гетерозиготность плода по гену секреторности можно определить пренатально, исследуя амниотическую жидкость. По определению секреторства можно предположить носительство гена атрофической миотонии еще в доклиническом периоде заболевания.

Миотоническую дистрофию можно заподозрить при беременности с многоводием и поздним шевелением плода на 2-м триместре беременности. Такой женщине не-

обходимо провести исследование на предмет наличия катаракты, как один из симптомов этой болезни.

А. Ейленбург в 1886 г. описал другой миотонический синдром — парамиотонию — заболевание, при котором миотонические явления проявляются под влиянием холода. М. Левандовский (1916) назвал это заболевание холодовым параличом. В тепле миотонических явлений не наблюдается. Клинически парамиотония является чем-то промежуточным между периодическим параличом и миотонией. Наследуется аутосомно-доминантно. Миотонические явления под влиянием холода наблюдаются в мышцах дистального отдела конечностей. Тонический спазм длится от 2—15 минут до нескольких часов. Вслед за применением тепла спастические явления проходят, но наступает слабость указанных мышц, которая длится часами и даже днями. Механическая возбудимость мышц при этой форме заболевания нормальная. Не наблюдается миотонических явлений и при раздражении мышц электрическим током.

Патогенез миотонии не ясен. Есть ряд фактических данных о нарушении нервно-мышечной передачи или поражения клеточных мембран мышечных волокон.

В клинической картине миотонии есть симптомы, противоположные тем, которые наблюдаются при миастении. Прозерин, хлоралгидрат, оказывающие положительное влияние на больных миастенией, усиливают миотонические явления. Поэтому в неясных случаях применяется прозериновая проба для выявления миотонических явлений.

Миотонические явления наблюдаются при некоторых других заболеваниях (гликогенозе Мак-Ардла, гипотиреозе).

Лечение больных миотонией зависит от степени выраженности миотонических явлений. В легких случаях миотонии больные в лечении не нуждаются. Они должны соблюдать режим труда и отдыха, избегать переохлаждений и физических напряжений. Больные парамиотонией не должны купаться в холодной воде, есть мороженое, пить холодные напитки. В тяжелых случаях лечение преследует стабилизацию проницаемости клеточных мембран. С этой целью назначают хинин, хлорид кальция, дифенин, аскорбиновую кислоту. При атрофической миотонии применяется лечение, которое рекомендуется больным с прогрессирующей мышечной дистрофией.

Миастения

Клинически миастения проявляется мышечной слабостью всей произвольной мускулатуры, особенно мышц лица и шеи. Начинается в возрасте 20—30 лет, реже — в детские годы. Женщины болеют чаще мужчин.

Слабость мышц нарастает при активных физических движениях, а после отдыха сила мышц восстанавливается. Наряду с генерализованной формой миастении, когда в патологический процесс вовлекаются все скелетные мышцы, наблюдаются формы, при которых в процесс вовлекаются отдельные мышечные группы, например окулярная форма, при которой поражаются глазодвигательные мышцы, бульбарная и др. (рис. 44).

Чаще других наблюдается генерализованная форма, однако и при ней процесс начинается с глазодвигательных мышц. У больных появляются опущение век, двоение в глазах, а затем — бульбарные расстройства. У больных затрудняется акт глотания. Это приводит к исхуданию больных, возможны аспирационные пневмонии.

Заболевание имеет прогрессирующее течение. Возможны ремиссии, но после психических травм или эмоциональных потрясений может наступить рецидив всех симптомов.

При постановке диагноза в стертых случаях применяются эргографическое исследование, раздражение фарадическим током и прозеринный тест. При эргографии наступает постепенное затухание мышечного сокращения (реакция Жолли), а после приема прозерина через несколько минут миастенические явления уменьшаются на 2—3 ч.

Анализ большого количества больных подтверждает аутосомно-доминантный тип наследования заболевания с низкой пенетрантностью. В патогенезе миастении имеет значение выработка аутоантител к холинорецепторам мышечного волокна и их блокирование. Это затрудняет ток ионов натрия и калия через рецептор. С другой стороны, отмечается уменьшение активности ацетилхолина в пресинаптических везикулах и, как следствие этого, уменьшение силы сокращения мышцы при повторных раздражениях. При электронно-микроскопическом исследовании мышц было выявлено отложение белковых веществ в концевой пластинке. В дальнейшем было установлено, что это иммуноглобулины M и g. Таким образом, подтвер-



Рис. 44. Миастения

ждается указание Ф. Бернета (1971) о роли тимуса в патогенезе миастении. Склонность к миастении выявлена у лиц с антигеном гистосовместимости — HLA-B8. Если один из супругов болен миастенией, то риск рождения ребенка, который заболит миастенией, равняется 0,6 %, тогда как в популяции частота миастении в 100 раз реже. Родители больных миастенией с большей частью, чем в популяции, болеют аутоиммунными заболеваниями.

Лечение больных миастенией должно проводиться индивидуально. При наличии тимомы — тимэктомиа. При отсутствии показаний к оперативному лечению рекомендуется прием антихолинэстеразных препаратов: прозерина, галактамина, нивалина, оксазила, местинона (каламина). Дозу и препарат подбирают индивидуально. Есть указание на положительный эффект от применения антилимфоцитарного и антииммунного глобулина и преднизолона.

При недостаточном введении антихолинэстеразных препаратов у больных может наступить миастенический криз, а при передозировке — холинэргический. В этом случае необходимо введение антагониста антихолинэстеразных препаратов, и прежде всего — атропина.

Миастенические явления наблюдаются при некоторых других заболеваниях: стволовом энцефалите, амиотрофическом боковом склерозе, клещевом энцефалите, тиреотоксикозе, бронхогенном раке легкого.

Тимико-лимфатическое состояние — это тоже избыточная выработка антител к Н-холинорецепторам.

БОЛЕЗНИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПИРАМИДНОЙ И КООРДИНАТНОЙ СИСТЕМ

Спастическая параплегия (болезнь Штрюмпелля)

Это гетерогенное заболевание. Описаны аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с полом формы заболевания. Доминантные формы начинаются в более молодом возрасте (обычно в детском), но протекают они легче, чем рецессивные.

Клинически заболевание проявляется глубоким нижним спастическим парапарезом, иногда доходящим до плегии. Однако затруднения при движении у больных обусловлены не слабостью ног, а резким повышением тонуса мышц. В лежачем положении больной показывает хорошую силу, а передвигается с большим трудом. Он может стоять длительное время без значительного утомления. Поэтому больные могут сохранять работоспособность, если их профессии не связаны с хождением. Эта диссоциация объясняется тем, что у больных поражаются преимущественно волокна пирамидного пути, берущие начало не от 4-го, а от 6-го поля лобной доли мозга. Чувствительных расстройств у больных не отмечается. Функция сфинктеров не нарушается, сохраняются брюшные рефлексы. Сухожильные рефлексы высокие, выражены патологические рефлексы, сначала экстензорной группы, а в дальнейшем проявляются и флексорные. В далеко зашедших стадиях заболевания могут появиться чувствительные и мозжечковые расстройства.

При гистологическом исследовании головного и спинного мозга отмечается двустороннее перерождение пирамидного пути, особенно выраженное в нижнегрудном и поясничном отделах спинного мозга. Реже дегенеративные изменения обнаруживаются в пучках Тюрка, пучках Голля и спинocerebellарных путях. В коре головного мозга в прецентральной и центральной извилинах выявляется уменьшение количества пирамидных клеток, что свидетельствует о неправильном развитии мозга. Параплегия Штрюмпелля — заболевание неоднородное. Отмечается межсемейная неоднородность клинической картины, а также варибельность внутри семьи, что можно объяснить влиянием генов модификаторов, а также явлениями

балансированного полиморфизма по данному генному локусу.

Лечение больных проводится спазмолитическими средствами, а также тепловыми процедурами.

Боковой амиотрофический склероз

Само название заболевания уже определяет клиническую картину. Поражение кортико-мускулярного пути центрального и периферического нейронов происходит одновременно. Из-за поражения клеток передних рогов у больных появляются симптомы атрофического пареза.

Одновременное поражение пирамидного пути в боковых столбах спинного мозга накладывает симптомы спастического пареза: у больных отмечаются фасцикулярные и фибриллярные подергивания мышц, а затем атрофия их на фоне повышения сухожильных рефлексов и наличия патологических рефлексов.

В зависимости от преимущественного поражения тех или иных отделов кортико-мускулярного пути выделяют 4 формы заболевания: 1. Шейно-грудная, наиболее часто встречающаяся форма. 2. Пояснично-крестцовая. 3. Бульбарная. 4. Высокая, церебральная форма, более редкая.

При шейно-грудной форме процесс обычно начинается с поражения передних рогов спинного мозга на уровне плечевого утолщения. Это проявляется фасцикулярными подергиваниями, а затем атрофией мышц. Вначале атрофируются межкостные мышцы кистей, затем мышцы тенара и гипотенара, а в дальнейшем процесс переходит и на проксимальные отделы рук (рис. 45). Наряду с атрофией мышц верхних конечностей сухожильные рефлексы на них в начале заболевания повышены, однако с нарастающей атрофией они могут исчезать. На ногах также рефлексы высокие. Определяются патологические рефлексы, как стопные, так и на кистях. Брюшные рефлексы сохранены, функция сфинктеров не нарушается. Вслед за поражением клеток передних рогов спинного мозга поражаются и клетки ядер бульбарных черепных нервов, особенно подъязычного нерва. Это проявляется фибриллярными подергиваниями мышц языка, их атрофией, затруднением артикуляции речи и глотания. Углубление бульбарных расстройств является причиной голодания больных, аспирационных пневмоний, а в дальнейшем —

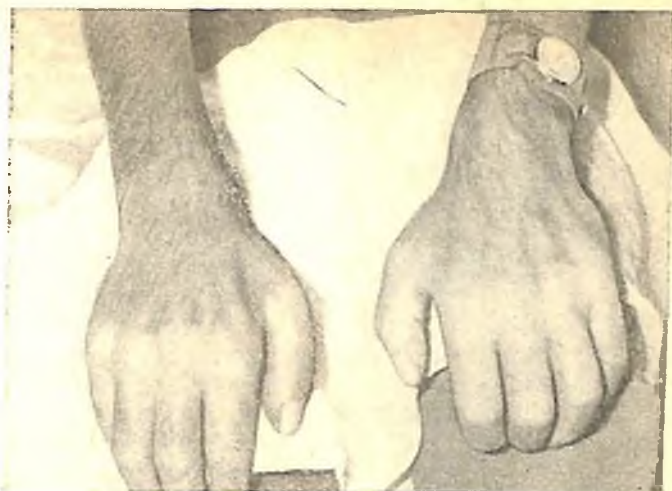


Рис. 45. Боковой амиотрофический склероз

и летального исхода от нарушения дыхания при полном сознании больных.

При бульбарной форме процесс начинается с поражения ядер бульбарной группы нервов и прогрессирующего развития бульбарного синдрома.

При высокой форме процесс локализуется в головном мозге от клеток коры головного мозга до стволовых структур. Клинически она проявляется выраженными проводниковыми расстройствами, надъядерными симптомами и нарушением психики. При этой форме больные погибают через несколько лет после начала заболевания. Наиболее легкой формой является пояснично-крестцовая, процесс захватывает преимущественно нижние конечности. Больные живут 10 лет и более.

При гистологическом исследовании головного и спинного мозга погибших выявляются запустение участков головного мозга, сморщивание и склерозирование нервных клеток всех слоев коры, особенно третьего и четвертого. Эти изменения наблюдаются и в ядрах бульбарной группы черепных нервов, и в передних рогах спинного мозга. В клетках передних рогов обнаруживаются оксифильные включения, содержащие РНК, которые, по мнению О. А. Хондариана и Т. А. Бунина (1978), являются специфическими для бокового амиотрофического склероза и подострого переднего полиомиелита. В боковых стол-

бах спинного мозга отмечается дегенерация пирамидных путей.

Существует 2 точки зрения на патогенез заболевания: а) эндогенно-абиотрофическая, согласно которой у больных отмечаются врожденная слабость и быстрая изнашиваемость двигательного пути. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью; б) инфекционно-вирусная, согласно которой заболевание вызывается медленной вирусной инфекцией. Советскими учеными в эксперименте на высших обезьянах была подтверждена эта точка зрения. В последние годы обе точки зрения сближаются, т. е. предполагается, что это экзогенное заболевание, но оно развивается на фоне наследственной предрасположенности. У больных с острым течением заболевания антиген гистосовместимости HLA-A3 встречается чаще, чем в популяции, а у лиц с медленным течением — антиген HLA-B13.

Раньше выделяли в отдельную нозологическую форму прогрессирующую атрофию Арана — Дюшенна и бульбарный прогрессирующий паралич. В настоящее время установлено, что это начальные или легкие формы бокового амиотрофического склероза, при котором почти не вовлекаются в процесс пирамидные пути (И. Гаусманова-Петрусевич, 1971).

К боковому амиотрофическому склерозу близким является рассеянный склероз. Этиология его окончательно не установлена. Есть данные, позволяющие отнести его в группу медленных вирусных инфекций. Обусловлен он персистирующим вирусом кори, однако склонность к рассеянному склерозу определяется генетически и связана с антигенами HLA.

При прогрессивной форме течения выявляют большую частоту HLA-A2 и B7, а при рецидивирующей — HLA-A3 и B7.

Наследственные атаксии

К этой группе относятся заболевания, при которых происходит поражение мозжечковых путей, как изолированно, так и в сочетании с другими отделами нервной системы.

Спинальная атаксия Фридрейха. При этой атаксии происходит дегенерация спинно-мозжечковых путей, задних столбов, пирамидных путей и реже — мозжечка.

У больных возникает атаксия — сенситивная и мозжечковая, с преобладанием последней.

Наблюдается нистагм, нарушается координация движений. Из-за поражения задних столбов у больных снижены вибрационная чувствительность и мышечно-суставное чувство, исчезают ахилловы, а реже и коленные рефлекссы.

Из-за резкого нарушения глубокой чувствительности больные с трудом передвигаются, а позже становятся неспособными к передвижению. Из-за поражения пирамидного пути появляются патологические рефлекссы. На поздних стадиях в процесс могут вовлекаться и черепные нервы, особенно группы глазодвигательных, зрительные и слуховые. Для атаксии Фридрейха характерно поражение скелета — кифоз, и особенно поражение стопы. Это — полая стопа с очень высоким сводом. Большой палец максимально согнут в дистальном суставе и разогнут в проксимальном — стопа Фридрейха (рис. 46). Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Иногда наблюдаются не все из указанных симптомов, а только некоторые, как-то: арефлексия, деформация стопы. Описаны случаи сочетания атаксии Фридрейха и невралной амиотрофии, а также переходные формы между этими заболеваниями, куда относится синдром Русси — Леви.

Заболевание начинается в детстве, прогрессирует медленно. Начальными симптомами являются атаксия конечностей и туловища и арефлексия на нижних конечностях, позже появляются дизартрия, пирамидные расстройства и нарушение вибрационной чувствительности. Бывают случаи прекращения прогрессирования заболевания. Биохимический дефект при этом заболевании не установлен.



Рис. 46. Атаксия Фридрейха (высокий свод стопы, молоткообразный большой палец)

Лечение симптоматическое и общеукрепляющее.

Атаксия Пьера Мари. Это более редкая атаксия. Наследуется аутосомно-доминантно. Проявляется в возрасте 20—40 лет. У больных происходит дегенерация спинно-церебеллярных путей, клеток столба Кларка и пирамидного пути. Задние столбы не поражаются. В отдельных случаях отмечаются дегенерация оливопонтocereбеллярных путей, изменения ядер моста и нижних олив. Выделяемые ранее в отдельные нозологические формы, такие заболевания, как оливоцеребеллярная, оливопонтocereбеллярная и оливоруброцеребеллярная атрофия, в настоящее время рассматриваются как разновидности атаксии Пьера Мари.

В зависимости от преимущественного поражения тех или иных структур выделяются две основные формы атаксии Пьера Мари:

1. *Форма Менцеля* (оливопонтocereбеллярная атрофия), при которой происходит дегенерация средних и нижних ножек мозжечка, олив и полушарий мозжечка.

2. *Форма Голмса* (оливоцеребеллярная атрофия), при которой происходит дегенерация червя мозжечка и его связей с оливой.

Клинически атаксия Пьера Мари проявляется мозжечковыми расстройствами, спастическим парапарезом, поражением черепных нервов и снижением интеллекта. Вначале у больных появляется неуверенность при ходьбе, а затем — мозжечковые расстройства выявляются и в покое. Одновременно с мозжечковыми расстройствами появляется неполноценность пирамидного пути. Позже в процесс вовлекаются черепные нервы. По мере прогрессирования заболевания наблюдаются и психические расстройства в виде снижения памяти, депрессии и слабоумия.

Больные атаксией Пьера Мари болеют более тяжелой формой и живут меньше в том случае, когда патологический ген был получен от отца, и менее тяжелой формой, когда этот ген получен от матери.

Биохимический дефект обмена, как и при атаксии Фридрейха, не выявлен. Лечение симптоматическое, а также общеукрепляющими средствами.

Наследственная атаксия с невропатией (болезнь Рефсума). У больных наблюдается сочетание поражения мозжечковых путей, задних столбов, клеток передних рогов и периферических нервов. В крови и тканях больных бо-

лезною Рефсума выявлено накопление патологической жирной кислоты (фитановой). Рефсум полагал, что это липидоз, сходный с болезнью Ниманна — Пика. Болезнь начинается в любом возрасте. Степень тяжести зависит от уровня концентрации фитановой кислоты. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Фитановая кислота в организме не образуется. Она поступает с зеленой растительной пищей. Поэтому этим больным необходимо ограничить прием зеленых плодов и овощей, содержащих хлорофилл, а также молока и молочных продуктов, получаемых от коров, находящихся на зеленом корме.

Болезнь Бассена — Корнцвейга. У больных отсутствует сывороточный В-липопротеин, нарушен транспорт липидов из слизистой оболочки тонких кишок в лимфу и плазму. У них наблюдаются стеаторея, прогрессирующая мозжечковая и спинальная атаксия и задержка психического развития. При гистологическом исследовании отмечается дегенерация мозжечка, задних и боковых столбов спинного мозга, накопление капель нейтрального жира в слизистой оболочке тонких кишок. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Синдром Маринеску — Шегрена. Это врожденная спинноцеребеллярная атаксия, которая сопровождается катарактой и олигофренией. Наследуется аутосомно-рецессивно.

БОЛЕЗНИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ

Гепатоцеребральная дистрофия

Биохимическая сущность этого заболевания изучена больше, чем других наследственных заболеваний нервной системы. У больных отмечается дефицит белка церулоплазмина (альфа-2-глобулин), который участвует в обмене меди, выполняет роль окислительного фермента. Медь из организма больных не выводится в достаточном количестве, она связывается с сывороточным альбумином и откладывается в тканях, особенно в печени, головном мозге, роговице глаза, почках и других органах.

Избыток меди блокирует сульфгидрильные группы окислительных ферментов, а это приводит к нарушению процессов гликолиза и дыхания клеток и тканей.

Заболевание проявляется в разном возрасте. Чем раньше оно проявляется, тем в большей степени поражается печень и тем быстрее наступает летальный исход. В начале заболевания во взрослом периоде на первый план выступают поражения экстрапирамидной системы, а у пожилых — коры головного мозга. В зависимости от преимущественного поражения тех или иных отделов нервной системы и внутренних органов Н. В. Коновалов выделяет 6 форм заболевания: брюшную, спленомегалическую, ригидно-аритмогиперкинетическую, дрожательно-ригидную, дрожательную, экстрапирамидно-корковую. Первые три формы развиваются в детском возрасте, и эти дети обычно погибают в первые годы жизни. Последняя, шестая, форма заболевания, встречается очень редко. Чаще других наблюдается дрожательно-ригидная и дрожательная формы. Заболевание обычно начинается в возрасте 15—20 лет, клинически проявляется постепенно нарастающими насильственными движениями и мышечной ригидностью. Насильственные движения наблюдаются преимущественно в руках, особенно когда больной поставит руки перед грудью ладонями вниз одна над другой. Насильственные движения при этом напоминают взмах крыльев испуганной птицы — «порхающий гиперкинез», что очень характерно для этого заболевания. В дальнейшем нарастает ригидность мышц; присоединяются психические расстройства, вплоть до слабоумия.

Постановке диагноза помогает исследование мочи и крови. В суточном количестве мочи определяется аминокислотурия до 1000 мг (вместо 250 мг в норме), особенно повышено выделение меди (купрурия) до 1000 мг вместо 50—100 мг в сутки, а в крови содержание меди понижено. В крови понижено содержание церулоплазмينا (альфа-2-глобулина) ниже 10 мг вместо 25—45 в норме, а также альбуминов.

При исследовании глаз щелевой лампой у лимба (переход роговицы в склеру) обнаруживается сине-зеленое кольцо (кольцо Кайзера — Флейшера), образованное отложением меди.

При патологоанатомическом исследовании мозга погибших наиболее выраженные дистрофические изменения наблюдаются в подкорковых узлах и меньше — в коре. В печени определяются крупные очаги цирроза. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Заболевание успешно лечится препаратами, содержа-

щими SH-группы (тиоловые препараты), которые способствуют выведению меди из организма. К таким препаратам относятся купринил, D-пеницилламин, унитнол, металлкаптаза. Благоприятный эффект наблюдается от гемодеза и тетрабурата натрия по 50—500 мг/сут.

Хорея Гентингтона

При хорее Гентингтона поражение происходит преимущественно в ядрах экстрапирамидной системы (больше в хвостатом ядре) и в лобных отделах больших полушарий головного мозга. Клинически заболевание проявляется хореиформными гиперкинезами, повышением тонуса мускулатуры и прогрессирующей деменцией (рис. 47, а, б). Наследуется аутосомно-доминантно с полной пенетрантностью патологического гена, но с поздней проявляемостью. Чаще заболевание проявляется в возрасте 30—40 лет и реже — в молодом и пожилом. Вначале у больных появляются хореиформные гиперкинезы, а позже развиваются психические расстройства, а иногда наоборот, что зависит от преимущественного поражения тех или иных отделов головного мозга. Прогрессирующая деменция развивается из-за поражения клеток коры головного мозга, преимущественно лобных и меньше теменных долей. Поражение клеток неостриатума обуславливает хореиформный гиперкинез, а поражение бледного шара и черной субстанции — мышечную ригидность.

В зависимости от превалирования тех или иных симптомов в клинической картине заболевания выделяется несколько форм:

1. Классическая хореоатетонидная форма с началом заболевания в 30—40 лет.

2. Акинетико-ригидная форма Вестфаля с паркинсоноподобной клинической картиной.

3. Ювениальная форма с началом заболевания в 10—20 лет. При этой форме гиперкинезов может и не быть, а превалирует мышечная ригидность, наблюдаются миоклония, эпилептиформные припадки. Эта форма наследуется чаще от отца. Наблюдаются внутрисемейные различия клинической картины, что можно объяснить влиянием генов-модификаторов.

При гистохимическом исследовании мозга погибших выявлено повышение концентрации допамина в базальных ганглиях. Введение больным допамина усиливает ги-

перкинезы, а его ингибитора — α -метилтирозина — уменьшает. Предполагается, что у больных отмечается дефект фермента, участвующего в обмене допамина. Накопление допамина и продуктов его метаболизма ингибирует ацетилирование тирозиновой тРНК, что, в свою очередь, приводит к блокированию синтеза белка, а затем и к гибели клеток, т. е. заболевание развивается по типу аутоингибции (Л. Г. Калмыкова, 1967).

Заболевание имеет хроническое прогрессирующее течение. Диагностика заболевания в доклиническом периоде недостоверна. При пневмоэнцефалографии находили расширение боковых желудочков из-за атрофии хвостатого ядра, а при ЭЭГ исследовании — дезорганизация α -ритма, появление пиков и медленных волн. Однако не все авторы считают эти находки патогномоничными. Важным является исследование психики предполагаемых больных.

Преморбидную хорею Гентингтона диагностировать трудно. При психологическом исследовании таких лиц у них отмечаются снижение памяти и частые депрессивные состояния. У них снижена осмотическая резистентность эритроцитов и повышена чувствительность лимфоцитов периферической крови к рентгеновскому облучению (что, по-видимому, обусловлено дефектом репарации ДНК). Авторы этих исследований считают, что по указанным тестам можно выявить носителей патологического гена еще до появления заболевания.

При гистологическом исследовании мозга погибших больных хореей Гентингтона выявлено снижение концентрации гамма-аминомасляной кислоты и повышение концентрации допамина в базальных ганглиях.

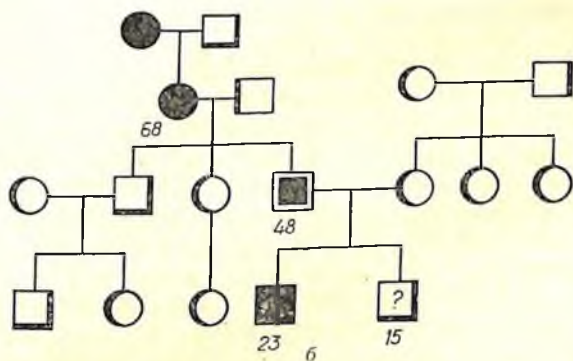


Рис. 47.
а — больной хореей Гентингтона;

Миоклонус-эпилепсия

Это редкое заболевание, которое клинически проявляется миоклоническими гиперкинезами, общими эпилептическими судорогами, ригидностью мускулатуры и психической деградацией. Миоклонии могут наблюдаться в отдельных мышцах или захватывать группы мышц, что проявляется неритмичными гиперкинезами типа бросательных движений. Миоклонии провоцируются и усиливаются психическими эффектами (психоклонические реакции) или сенсорными раздражениями (сенсоклонические реакции). В покое они уменьшаются и исчезают во сне. Приступы эпилепсии бывают редко. Перед приступом эпилепсии миоклонии усиливаются, а после приступа уменьшаются или даже исчезают на несколько дней. Заболевание обычно начинается с миоклонических судорог, а позже появляются эпилептические приступы. В дальнейшем развиваются ригидность мускулатуры и психическая деградация.

При патологоанатомическом исследовании мозга погибших обнаруживаются изменения в зубчатом ядре мозжечка, верхних мозжечковых ножках и некоторых других структурах. В этих отделах обнаруживаются амилоидные включения. Их находят также и в печени. В сыворотке крови больных наблюдаются низкий уровень мукополисахаридов и повышение уровня аргининсукциновой кислоты. В моче обнаруживается гепаринсульфат. Таким образом, заболевание можно трактовать, как муколипидоз.



б — родословная больного, страдающего хореей Гентингтона

На основании указанных биохимических находок и данных пункционной биопсии печени (амилоидные включения) устанавливается окончательный диагноз при неясности клинической картины, а также определяется гетерозиготное носительство патологического гена. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. При ЭЭГ исследования у больных и гетерозиготных носителей обнаруживаются изменения, характерные для органического поражения мозга, — медленные волны, пики и др.

В зависимости от времени начала заболевания и клинического течения выделяются несколько вариантов этой болезни. Наиболее частыми являются две формы:

1. Тип Унферрихта (ранний вариант). Заболевание развивается в 10—15-летнем возрасте и имеет тяжелое течение.

2. Тип Лундборга (поздний вариант). Развивается в возрасте 10—30 лет и имеет более легкое течение. При этих двух формах в печени и головном мозге обнаруживаются амилоидные включения. Описаны варианты заболевания, при которых амилоидных включений не наблюдалось, а также заболевания с доминантным типом наследования и с более легким течением. Есть данные о цитоплазматическом наследовании миоклонус-эпилепсии.

Описан ряд наблюдений, когда в одной семье были больные хореей Гентингтона и миоклонус-эпилепсией. Высказывается предположение, что это одно заболевание, но если оно проявляется в раннем возрасте, то развивается миоклонус-эпилепсия, а если во взрослом периоде жизни — то хорея Гентингтона.

Синдром Леша-Найхана

Заболевание было описано в 1964 г. Относится к группе врожденных аномалий обмена нуклеиновых кислот. Наследуется рецессивно, сцеплено с полом. Болеют мальчики. Вначале у них отмечается умственная отсталость, затем появляются насильственные атетоидные движения и агрессивность поведения, которая проявляется в самоповреждении пальцев и губ. Больные наносят себе укусы, травмы.

При изучении культуры тканей и эритроцитов больных выявлено отсутствие фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (ГГФРТ), участвующего в обмене гипоксантина и гуанина, т. е. это нарушение пу-

ринового обмена. У них повышено содержание мочевой кислоты, отмечаются подагрические артриты, гематурия, нарушение функции почек.

При микроскопическом исследовании мозга погибших обнаруживается демиелинизация в полушариях головного мозга и мозжечка.

В дальнейшем был обнаружен другой вариант синдрома Леша-Найхана, который обусловлен дефектом фермента аденин-фосфорибозил-трансферазы (АФРТ), участвующего в превращении аденина, но ген, ответственный за синтез этого фермента, рецессивный, локализован в аутосоме. Таким образом, синдром Леша-Найхана — это гетерогенное заболевание (Я. Тосюки, 1979, Vada и др., 1977).

Для определения гетерозиготного носительства, а также пренатальной диагностики заболевания производят электрофоретическое разделение содержимого волосяной луковицы или гомогената культуры клеток амниотической жидкости, меченной C^{14} -гипоксантином. При этом одновременно определяют наличие ГГФРТ и АФРТ. Использование этой методики дает возможность своевременно решить вопрос о целесообразности деторождения. При хромосомном анализе больных синдромом Леша-Найхана выявлена делеция длинного плеча хромосомы 18. Картиотип этих больных 46, XV дел. 18.

Болезнь Паркинсона

Клиника болезни Паркинсона хорошо известна. Основными ее симптомами являются дрожание, мышечная ригидность, брадикинезия и акинезия, вегетативные расстройства, а также угнетение психики. Но указанные симптомы не у всех больных выражены в одинаковой степени. В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяется несколько вариантов: а) дрожательная; б) дрожательно-ригидная; в) ригидно-дрожательная; г) ригидно-акинетическая (рис. 48).

Сам Паркинсон не считал заболевание наследственным. Однако семейный анализ заболевания, а также биохимические исследования больных и их родственников, проводимые в последующие годы, подтверждают наследственную природу заболевания. Большинство ученых констатируют аутосомно-доминантный тип наследования с низкой пенетрантностью патологического гена, а также



Рис. 48. Болезнь Паркинсона

наследования, сцепленного с полом. Но в этих случаях, возможно, родители больных были носителями гена паркинсонизма, который не проявился при их жизни. Большая частота заболевания в популяции скорее свидетельствует против моногенной природы наследования. А. С. Петелин и М. А. Атаджанов (1977) приходят к выводу, что это неоднородное в генетическом плане заболевание.

При гистохимическом исследовании мозга погибших выявляется понижение содержания дофамина в базальных ганглиях. У больных повышена активность ацетилхолина. Последний способствует высвобождению гистамина, который угнетает холинэстеразу, а это ведет к развитию акинезии и мышечной ригидности. Таким образом, клиника заболевания

обусловлена повышением концентрации ацетилхолина и снижением дофамина.

Нарушение дофаминового обмена обуславливает дегенерацию стрионигральных путей и прежде всего допаминсодержащих клеток черной субстанции. В ней появляются меланинсодержащие глиалиновые коричневые включения (тельца Леви).

У родственников больных также снижена экскреция катехоламинов (дофамин, адреналин, норадреналин), а также тирозина, как предшественника дофамина, и повышено выделение с мочой глицина, серина, треонина, цистина, метионина.

Эти факты также подтверждают наследственную склонность к заболеванию.

Близнецовым анализом установлено, что заболевший близнец в молодости был более спокойный, рассудительный и серьезный, чем второй, не заболевший.

Наиболее оптимальный терапевтический эффект наблюдается при применении L-Допа, который является свое-

го рода средством заместительной терапии. Однако не на всех больных он оказывает одинаковый эффект, что свидетельствует о гетерогенности заболевания.

Наследственный (эссенциальный) тремор

Заболевание развивается в возрасте около 50 лет. Клинически проявляется тремором рук, реже — лицевой мускулатуры и языка. С годами тремор усиливается, но никогда не доходит до такой степени, как при болезни Паркинсона. Дрожание в покое уменьшается и усиливается при волнении и физическом напряжении. Описаны случаи начала заболевания с писчего спазма. На трудоспособности больных дрожание существенно не отражается. Больные длительное время могут справляться с привычной работой. Наследуется заболевание аутосомно-рецессивно. Генный локус его определяющий легко мутирует, поэтому встречается много спорадических случаев заболевания. При гистологическом исследовании мозга погибших отмечается гибель клеток бледного шара и клеток Пуркинье мозжечка.

Лечение больных проводится теми же средствами, что и больных паркинсонизмом.

Торсионная дистония

Это гетерогенное заболевание. Описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные типы наследования. Различают генерализованную и локальную формы торсионной дистонии. При генерализованной форме тонические судороги распространяются на большую группу мышц. Заболевание проявляется медленными тоническими судорогами мышц туловища и конечностей, приводящими к появлению патологических поз (рис. 49). Туловище больного изгибается в разные стороны, вращается вокруг оси, возникает положение опистотонуса и др. Насильственные движения усиливаются при движении больных, особенно при ходьбе, а также при волнении.

Локальные формы возникают в более позднем возрасте, чем генерализованные. Они могут проявиться в виде кривошеи, писчего спазма или другого местного гиперкинеза. Локальные формы торсионной дистонии могут переходить в генерализованные или так и оставаться локальными.



Рис. 49. Торсионная дистония

Лечение больных проводится симптоматическое — препаратами, уменьшающими мышечный тонус и гиперкинезы, а также оперативное — стереотаксические операции на подкорковых узлах.

ФАКОМАТОЗЫ

Факоматозы — это наследственные заболевания, при которых наряду с поражением нервной системы отмечается поражение кожи сетчатки глаз, т. е. тканей экто- и мезодермального происхождения. Название происходит от латинского слова «факос» (пятно), так как на коже больных наблюдаются различные пятна. Описано около десятка факоматозов. Наиболее изучены четыре заболевания.

При гистологическом исследовании мозга погибших выявляются дегенеративные изменения клеток бледного шара, хвостатого и красного ядер, черной субстанции, т. е. образований, оказывающих влияние на мышечный тонус. При локальных формах торсионной дистонии, когда в процесс вовлекаются только мышцы шеи, дегенеративные изменения обнаруживаются в бледном шаре и люисовом теле.

Биохимический дефект при этом заболевании неизвестный. При семейных случаях спастической кривошеи в крови больных отмечается повышение концентрации допамин-бета-гидроксилазы.

Нейрофиброматоз Реклингхаузена

Это наиболее часто встречающийся факоматоз. Частота его в популяции 1 на 2—3 тысячи человек. Кроме исследованных форм встречается много спорадических случаев из-за высокой мутабельности генного локуса, определяющего это заболевание. По данным И. Гаусмановой-Петрусевич (1971), она составляет $8-13 \times 10^{-5}$. Выделяются две клинические формы: центральный и периферический. При центральном нейрофиброматозе в процесс вовлекаются черепные нервы, а также вещество головного и спинного мозга, а при периферическом, более частом — периферические нервы.

Периферический нейрофиброматоз клинически характеризуется пятнами на коже, по цвету напоминающими кофе с молоком, опухолевыми узлами кожи и подкожной клетчатки, опухолями нервных стволов, некоторой физической и умственной неполноценностью больных. Однако не все из указанных симптомов бывают у больных одновременно. Заболевание может проявляться очагами



Рис. 50. Нейрофиброматоз Реклингхаузена (по И. И. Поточному)



Рис. 51. Нейрофиброматоз Реклингхаузена (спина больного)

гиперпигментации в виде пигментных невусов, которые чаще всего располагаются в подмышечной области. В других случаях определяются множественные безболезненные мягкие нейрофибромы, расположенные в разных участках тела. Наиболее типичным является наличие нейроглиом в области нервных стволов, чаще на верхних конечностях. Они смещаются в поперечном и продольном направлениях вместе с нервами. Такое смещение вызывает боль, если опухоли исходят из чувствительных нервов.

Кожные опухоли могут проявляться местной слоновостью или множественными узловатыми образованиями, которых может быть очень много (рис. 50, 51).

При гистологическом исследовании эти узлы представляют собой нейрофибромы или невриномы. Одновременно с кожными опухолями у больных может быть ряд дефектов со стороны зубочелюстного аппарата, глаз, ушей, носа и др.

При центральном нейрофиброматозе опухоли исходят из черепных нервов, чаще слухового и корешков конского хвоста. Нередко узлы нейрофибром располагаются внутри мозга, проявляясь клиникой опухолей головного мозга. В этих случаях только гистологическое исследование дает возможность распознать истинную природу процесса. Наследуется нейрофиброматоз аутосомно-доминантно.

Туберозный склероз

Это более редко встречающийся факоматоз. Он развивается в первые годы жизни ребенка и проявляется кожными изменениями, эпилептическими припадками и снижением интеллекта. Поражения кожи проявляются папулезными высыпаниями на щеках вокруг носа в виде бабочки и на шее, напоминающими соцветие цветной капусты (рис. 52). Часто эти высыпания сопровождаются аденомой слюнных желез (аденома Прингля) или заболевание проявляется только последней. Наряду с кожными изменениями у больных наблюдаются опухоли во внутренних органах, а также разные пороки развития, как-то поликистоз почек, подслизистые фибромы. Реже опухолевые разрастания наблюдаются в сетчатке глаз.

При пневмокраниографии выявляется гидроцефалия, а на рентгенограммах черепа — петрификаты в области



Рис. 52. Туберозный склероз Бурневилля (по И. И. Поточному)

проекции мозговых желудочков и мозжечка. При гистологическом исследовании мозга погибших отмечаются разрастание глии (диффузный нейроспонгиобластоз) или плотные узелки различной величины (узловатая форма).

Заболевание имеет прогрессирующее течение. Эпилептические припадки с годами учащаются, и больные часто погибают в эпилептическом статусе или от интеркуррентных заболеваний.

Наследуется заболевание аутосомно-доминантно — с неполной пенетрантностью. Описаны семьи, в которых один член семьи страдал аденомой Принга, а второй — кожными проявлениями туберозного склероза. Высказывается предположение, что аденома Принга — это более легкая форма туберозного склероза.

Лечение больных проводится противосудорожными средствами, как и больных эпилепсией.

Ангиоматоз Штурге — Вебера

Клиника данного наследственного заболевания характеризуется триадой симптомов: ярким родимым пятном на лице, чаще в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва (тригеминальный ангиоматоз), ангиома-

тозом сосудистой оболочки головного мозга и глаукомой. Ангиомы оболочек головного мозга чаще располагаются в затылочной области и клинически проявляются эпилептиформными судорогами. Однако не у всех больных наблюдается указанная триада симптомов. Описаны рудиментарные формы заболевания, при которых отмечается один из симптомов триады, как-то: невус на лице, глаукома, умеренный гидрофтальм. На рентгенограммах черепа обнаруживаются плотные кольцевые образования на стороне церебральной ангиомы, а при пневмокраниографии — расширение мозговых желудочков. Это гетерогенное заболевание. Описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные типы наследования.

Цереброретинальный ангиоматоз Гиппеля-Линдау

При этом факоматозе ангиомы наблюдаются в сетчатке глаза, мозжечке или спинном мозге, которые нередко сочетаются с родимыми пятнами на лице. При осмотре глазного дна обнаруживаются расширение и извитость сосудов в виде клубка. Диаметр вен и артерий неразличим из-за слабого развития мышечного слоя стенки сосуда. Ангиоматоз сетчатки может приводить к развитию глаукомы, отслойке сетчатки, к слепоте больных. Поражаются и периферические сосуды. При капилляроскопии сосудов ногтевого ложа можно выявить расширение капилляров. При малой экспрессивности патологического гена оно может быть единственным симптомом заболевания. Ангиоматоз нередко сочетается с феохромоцитомой, а также гипертонией, что может быть причиной кровоизлияний, особенно субарахноидальных.

Более редким факоматозом является синдром Лун-Бар (атаксия — телеангиэктазия). У больных отмечается резкое расширение сосудов конъюнктивы и недоразвитие мозжечка. Эти больные страдают иммунодефицитом. У них отмечается дефект как клеточных, так и гуморальных факторов иммунитета. Поэтому такие больные не в состоянии противостоять инфекционным заболеваниям и до введения в лечебную практику антибиотиков обычно погибали в первые годы жизни. Наблюдение за этими больными входит в компетенцию иммунологов.

При хромосомном анализе у больных синдромом Лун-Бар в 7 % лимфоцитов и фибробластов выявлены клеточные перестройки 7 и/или 14 хромосом — перичентрическая инверсия этих хромосом. Это в 40 раз чаще, чем в популяции. У родителей больных детей эти перестройки наблюдаются в 9 раз чаще, чем в популяции, что может явиться методом выявления гетерозиготности родителей. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЛИПИДОЗЫ И ЛЕЙКОДИСТРОФИИ (ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ)

Внутриклеточные липидозы и лейкодистрофии — это редкие заболевания, при которых поражаются различные отделы и системы головного мозга и периферические нервы. Наряду с выраженной соматической неврологической симптоматикой у больных отмечаются значительные психические нарушения. Поэтому они составляют пограничную группу больных между неврологической и психиатрической клиниками. Проявляются заболевания преимущественно в раннем возрасте, имеют тяжелое течение и быстро приводят к летальному исходу.

Внутриклеточные липидозы

Внутриклеточные липидозы обусловлены дефектами лизосомных ферментов, участвующих в расщеплении высокомолекулярных клеточных соединений, из-за чего определенные вещества накапливаются внутри лизосом, что в конечном итоге приводит к гибели клеток.

Несмотря на редкость этих заболеваний и небольшую продолжительность жизни больных, внутриклеточные липидозы с биохимической стороны изучены более подробно, чем другие наследственные заболевания нервной системы, благодаря изучению культуры клеток и биопсийного материала.

В состав мозговой ткани входят не только нейтральные жиры (производные глицерина и жирных кислот), но и сфинголипиды — производные ненасыщенного аминок спирта сфингозина, жирных кислот и углеводов.

Самым простым липидом является церамид — соединение сфингозина с жирной кислотой. При последующем соединении церамида с глюкозой, галактозой и другими веществами образуются более сложные липиды:

сфингомиелин, галактоцереброзид, глюкоцереброзид, ганглиозид и др. Превращение одного липида в другой происходит при помощи соответствующих ферментов. Дефект того или иного фермента приводит к накоплению внутри клеток соответствующего липида, что называется липидозом, или сфинголипидозом. Такеомми Тамоцу (1972) выделяет 10 видов сфинголипидозов, некоторые из них описаны по нескольку десятков случаев. Наиболее частыми липидозами являются болезнь Ниманна—Пика, Гоше и Тея-Сакса.

Болезнь Ниманна—Пика. При этом заболевании из-за отсутствия сфингомиелинидазы или снижении их активности внутри клеток головного мозга и внутренних органов (печень, селезенка) накапливаются сфингомиелин (соединения церамида с холином и фосфорной кислотой). В зависимости от времени начала заболевания и клинического течения выделяются 3 формы заболевания:

Инфантильная (спленомегалическая). У больных наряду с поражением головного мозга происходит увеличение печени и селезенки, наблюдается коричневая пигментация кожи, нередки ксантомы. У больных отмечается мышечная ригидность, отставание в психическом развитии. На глазном дне обнаруживается вишнево-красное пятно. В периферической крови — вакуолизированные лимфоциты. На рентгенограммах костей — остеопороз и остеомаляция. В клетках головного мозга, печени, селезенки, а также ретикулоэндотелиальных клетках обнаруживаются скопления липидов, хорошо заметны при окраске осмием и суданом. При обработке таких клеток спиртом они выглядят пенистыми, так как липиды растворяются в спирте. Пеннистые клетки можно обнаружить и при жизни в пунктате печени, селезенки и костного мозга. Эта форма протекает тяжело. Дети погибают в первые 2—3 года жизни.

Подострая форма. При ней фермент сфингомиелинидаза не полностью отсутствует, а понижена его концентрация. Сфингомиелин откладывается в тех же органах, что и при инфантильной форме. Заболевание протекает мягче. Мышечная ригидность позже сменяется гипотонией.

Хроническая (висцеральная). При ней накопление сфингомиелина происходит преимущественно во внутренних органах, что приводит к нарушению их функции. При этой форме концентрация сфингомиелинидазы не сни-

жена, что указывает на неоднородность заболевания. Наследуется болезнь Ниманна—Пика аутосомно-рецессивно.

Болезнь Гоше. В клинической картине болезни Гоше есть много общего с болезнью Ниманна—Пика, и порой только на основании биопсии тканей и биохимического исследования их можно дифференцировать между собой.

При болезни Гоше в клетках головного мозга и внутренних органах накапливаются глюкоцереброзид (соединение керамида с глюкозой). Выделяют острую, подострую и хроническую формы заболевания.

У больных отмечают мышечную ригидность, психическая отсталость, нарушение зрения. Одновременно с этим у них отмечается остеопороз костей, истончение кортикального слоя, деформация бедер по типу «бутылок» или колб Эрленмейера. Часты переломы из-за разрастания клеток Гоше в костном мозге. Уменьшение костного мозга приводит к гипохромной анемии, тромбопении, что сопровождается носовыми кровотечениями. У детей резко увеличен живот из-за гепатоспленомегалии. Больные погибают в первые годы жизни от истощения.

При подострой форме все симптомы протекают более мягко. Заболевание имеет доброкачественное течение.

При хронической (висцеральной) форме поражаются внутренние органы без вовлечения в процесс головного мозга.

Болезнь Гоше — это гетерогенное заболевание. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные типы наследования.

Болезнь Тея—Сакса. Это ганглиозид. Ганглиозиды — это сложные гликолипиды, они названы так потому, что их много содержится в ганглиозных клетках серого вещества головного мозга. Химически это соединение керамида с глюкозой, галактозой и N-ацетилнейраминовой кислотой. Известно 6 разновидностей ганглиозидов. При болезни Тея—Сакса происходит накопление C—m²-ганглиозида, который превышает нормальную концентрацию в 100—300 раз.

Болезнь Тея—Сакса развивается на втором полугодии жизни, когда у нормально развивающегося ребенка начинает снижаться зрение, вплоть до слепоты, обедняется психика, вплоть до идиотии, и прогрессирует акинетико-ригидный синдром, сопровождающийся судорогами. В зависимости от времени появления первых симптомов вы-

деляются несколько вариантов заболевания: а) врожденная форма (Нормана—Вуда), б) инфантильная (Тея—Сакса), в) поздняя инфантильная (Бильшовского), г) юношеская (Шпильмейера—Фогта), г) поздняя (Куфса). Симптоматика этих форм несколько отличается, но ведущими симптомами являются психическая деградация, потеря зрения, судороги и мышечная ригидность.

Наиболее частой формой является амавротическая идиотия Тея—Сакса. Наследуется аутосомно-рецессивно. Встречается чаще среди детей еврейской национальности, выходцев из Восточной Европы, что объясняется большой концентрацией рецессивных генов из-за имевших место родственных браков.

Частота гена болезни Тея—Сакса среди евреев Ашкенази $2 \cdot 10^{-4}$, а в других популяциях $2 \cdot 10^{-6}$, что объясняется дрейфом гена, а также селективным преимуществом гетерозигот.

У ребенка на глазном дне, в области центральной ямки, определяется вишнево-красное пятно, окруженное белым венчиком (тапеторетинальная дегенерация). У них повышена рефлекторная возбудимость. Прикосновение или даже звуковые раздражения вызывают резкую двигательную реакцию. В дальнейшем наступает психическая деградация. Эти дети погибают на втором году жизни от интеркуррентных заболеваний при полном распаде психики. При гистологическом исследовании мозга погибших отмечаются демиелинизация нервных волокон, дегенеративные изменения ганглиозных клеток, они «пузыряются», происходит их вакуолизация. Вакуоли — это лизосомы клетки, наполненные липидным веществом (ганглиозидом). В периферической крови обнаруживаются вакуолизованные лимфоциты, наполненные липидами. Нахождение вакуолизованных лимфоцитов служит целям диагностики гетерозиготного носительства патологического гена.

При форме Бильшовского на первый план выступают экстрапирамидные расстройства, при форме Шпильмейера—Фогта — экстрапирамидные расстройства и изменение глазного дна, при форме Куфса — мозжечковые расстройства. Интеллект при этих формах страдает не так резко. Может наблюдаться имбецильность или дебильность. При этих формах отложение липидов происходит не только в нервной системе, но и во внутренних органах, и прежде всего в печени и селезенке.

Такие формы сфинголипидозов, как болезнь Синдхоффа, болезнь Фабри, болезнь Краббе, болезнь Фебера, болезнь Шельца, лактозилцерамидоз и общекорно-ральный ганглиозид встречаются редко. Дифференцировать их можно только на основании биохимического исследования. Поэтому на них мы останавливаться не будем.

Лейкодистрофии

Это наименее изученная группа заболеваний. В нее включен ряд прогрессирующих заболеваний, при которых происходит диффузное поражение подкорковых образований полушарий мозга и мозжечка при относительной сохранности коры. Это сборная группа, куда включены воспалительные заболевания головного мозга и наследственно-дегенеративные. А. Л. Леонович (1970) на основании данных иммунологического исследования больных и патологоанатомического исследования мозга погибших из группы лейкодистрофий выделила группу воспалительных заболеваний, куда вошли периаксональный энцефалит Шильдера (это острая форма рассеянного склероза), семейный, юношеский, диффузный склероз Шольца и подострый склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта. Таким образом, в группе лейкодистрофий остались лейкодистрофия Пелицеуса—Мерицбахера, Краббе, Галлервордена и диффузный склероз взрослых. Однако разделение этих заболеваний очень трудное и скорее носит условный характер. Клинически эти заболевания протекают сходно, биохимические дефекты неизвестны, и начало заболеваний бывает в разном возрасте.

В клинической картине выражена грубая неврологическая симптоматика, вначале в виде пирамидных расстройств, а в дальнейшем развивается экстрапирамидная ригидность, нарушается интеллект. В спинномозговой жидкости обнаруживается значительный плеоцитоз и умеренное повышение содержания белка. При гистологическом исследовании мозга погибших обнаруживается разрушение миелиновых волокон в белом веществе полушарий мозга при сохранности осевых цилиндров, а также компенсаторное разрастание макро- и микроглии.

Лейкодистрофия Пелицеуса—Мерицбахера. Настоящее заболевание является врожденным центрально-ядерным склерозом головного мозга. Заболевание начинается в грудном возрасте. У ребенка появляется инстагм го-

ловы, нарушается координация движений, появляются патологические синкинезии. Ребенок перестает удерживать голову, появляется оцепенение, прогрессирует спастичность, наступает атрофия зрительных нервов. В конечной стадии заболевания развиваются спастические контрактуры нижних конечностей и трофические расстройства. Психика страдает относительно мало. Болеют мальчики, т. е. ген, определяющий данное заболевание, локализован в X-хромосоме.

В первое время заболевание прогрессирует быстро и кончается летальным исходом. В последующие годы, если ребенок остался жив, болезнь прогрессирует медленно, и такие лица доживают до 20 лет и больше. Биохимический дефект при этом заболевании неизвестен.

При гистологическом исследовании мозга погибших в белом веществе полушарий мозга и мозжечка обнаруживаются очаги склероза наряду с участками нормальной мозговой ткани.

Лейкодистрофия Краббе (острый диффузный склероз головного мозга у детей). При данном заболевании у ребенка развивается ригидность мускулатуры, особенно нижних конечностей. Появляются гиперкинезы, которые провоцируются механическими раздражениями. Судороги сопровождаются криком ребенка, а иногда и потерей сознания.

Наступает атрофия зрительных нервов, потеря зрения, появляются выраженные мозжечковые расстройства. В конечной стадии заболевания развивается децеребрационная ригидность или псевдобульбарный паралич. Эти дети погибают в первый год заболевания от кахексии или аспирационной пневмонии. Болеют мальчики, т. е. заболевание обусловлено геном, локализующимся в X-хромосоме. При патологоанатомическом исследовании мозга погибших выявляется диффузный склероз в области полушарий мозга, мозжечка, а иногда — рассеянные очаги дегенерации и в спинном мозге. Наряду с диффузным склерозом в мозге обнаруживаются многоядерные гигантские клетки. Предполагается, что это — клетки с измененными лизосомами, наполненными сфинголипидами. Поэтому болезнь Краббе относят к сфинголипидозу, что сближает между собой внутриклеточные липидозы и лейкодистрофии (Янагаса Тосиюки, 1979).

Лейкодистрофия Галлервордена—Шпатца. Данное заболевание — это более поздняя форма лейкодистрофии.

Заболевание начинается в школьные годы и может длиться много лет. Клинически проявляется экстрапирамидными гиперкинезами (хореоатетоз), которые позже сменяются мышечной ригидностью, судорогами, а иногда и эпилептическими припадками. Заболевание оканчивается полной обездвиженностью больных, слабоумием. У больных отмечается повышенная пигментация кожных покровов, нарушен липидный обмен.

При патологоанатомическом исследовании мозга погибших обнаруживаются отложения железосодержащего пигмента, дегенерация аксонов, инфильтрация глии в бледном шаре, черной субстанции, люисовом теле, зрительном бугре, в коре больших полушарий и мозжечке.

Диффузный склероз взрослых. Заболевание начинается на втором десятилетии жизни. Вначале проявляется психическими расстройствами, из-за чего больные иногда попадают в психиатрические больницы. В дальнейшем развиваются ригидность мышц и экстрапирамидные гиперкинезы. Заболевание встречается редко. Его трудно дифференцировать с церебральным склерозом Шольца.

Вышеперечисленные заболевания обусловлены мутациями одного гена. Это так называемые менделирующие заболевания, появление которых в той или иной семье можно предсказать на основании анализа родословных.

Кроме этой большой группы наблюдается целый ряд наследственных заболеваний нервной системы, распределение которых не согласуется с гипотезой мутации единичного гена, но в отдельных семьях родственников проба́нда они встречаются чаще, чем при простой случайности.

Появление их обусловлено полигенной наследственностью с пороговым эффектом. Оценка риска появления этих заболеваний должна проводиться эмпирически. К таким заболеваниям относятся анэнцефалия, гидроцефалия, мозговые грыжи. Анэнцефалия развивается преимущественно у девочек и часто сочетается с расщеплением позвоночника, она чаще встречается при кровных браках, а также у близнецов при ягодичном предлежании в сочетании со средней низкой массой и недоразвитием. Кроме наследственных факторов на развитие анэнцефалии оказывает влияние авитаминоз матери во время беременности.

Пренатально анэнцефалию можно диагностировать при ультразвуковом исследовании плода, а также опре-

делением концентрации α -фетопротеина в амниотической жидкости, где его концентрация при этом дефекте повышена.

Затылочные мозговые грыжи также у девочек встречаются чаще, чем у мальчиков. Макроцефалии чаще бывают у мальчиков из-за позднего закрытия черепных швов. Риск повторного рождения ребенка с макроцефалией составляет 1/50.

После рождения ребенка с анэнцефалией риск родить повторно больного ребенка в этой семье составляет 1/25—1/40. После рождения двух детей с анэнцефалией риск родить третьего больного ребенка составляет 1/15—1/10. При рождении четвертого ребенка риск возрастает до 1/5—1/3 (А. Стивенсон, Е. Девидсон, 1972).

Такие дефекты, как агенезии мозолистого тела, микроцефалия, агиррия, могут быть обусловлены аутосомно-рецессивными генами, а также полигенно. В этих случаях риск повторного рождения ребенка с указанными заболеваниями будет разным.

ЭНЗИМОПАТИИ В НЕВРОПАТОЛОГИИ

В последние годы раскрыта сущность ряда наследственных нарушений обмена аминокислот, липидов и углеводов, которые протекают с поражением нервной системы. Заболевания проявляются в первые месяцы или годы жизни ребенка, поэтому эти больные наблюдаются педиатрами. В неврологическую клинику они поступают реже.

Из наследственных нарушений обмена аминокислот наиболее часто встречающимися и наиболее изученными являются фенилкетонурия, гомоцистинурия и гистидинемия. Клиника фенилкетонурии и механизмы ее развития описаны раньше.

Гомоцистинурия

У больных нарушен обмен гомоцистина. Он не превращается в метионин из-за дефекта фермента цистатионинсинтетазы. Заболевание проявляется на втором году жизни ребенка. Поражаются многие органы и системы. В фенотипе больных много общего с больными болезнью Марфана, что обусловлено неполноценностью соединительной ткани при этих заболеваниях. У больных укорочено туловище и удлинены конечности, воронкооб-

разная грудь, крыловидные лопатки, башенный череп, светлые волосы, голубая радужка, деформированный скелет, подвывих хрусталика, кардиоваскулярная патология, часты тромбозы из-за плохой растворимости гомоцистина в сыворотке крови и оседания его на интима сосудов, а также из-за активации гомоцистином XII фактора свертываемости крови. Диагностика заболевания проводится микробиологическим тестом на ауксотрофных штаммах микробов (которые размножаются в присутствии определенной аминокислоты), а также биохимически, как и фенилкетонурия. При своевременном переводе ребенка на диету, бедную метионином (уменьшение количества белка), а также назначением витамина В₆ можно добиться положительного терапевтического эффекта.

Гистидинемия

У больных нарушен обмен гистидина из-за дефекта фермента гистидазы. В клинической картине заболевания много общего с фенилкетонурией. У больных светлые редкие волосы, голубые глаза, мышечная ригидность, спастические парезы, мозжечковые расстройства, гиперили гипотония, умственная отсталость. Гистидин превращается в кетокислоты, поэтому у больных положительные те же химические реакции, что и при фенилкетонурии. Окончательная диагностика проводится на основании исследования на ауксотрофных микробах, а также путем электрофореза и хроматографии аминокислот. В норме гистидин превращается до урокаиновой кислоты. При гистидинемии этой кислоты не определяется (в поте и моче), что может служить диагностическим тестом. Наследуется заболевание, как и гомоцистинурия, аутосомно-рецессивно. Лечение больных проводится переводом на питание белковыми гидролизатами и уменьшением белка в пищевом рационе.

Из наследственных нарушений обмена углеводов, сопровождающихся поражением нервной системы, следует назвать галактоземию и гликогеноз Мак-Арда.

Галактоземия

Галактоза является составной частью дисахарида лактозы (молочного сахара). В норме она с помощью фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы превраща-

ется в галактозо-1-фосфат, который в дальнейшем превращается в глюкозо-6-фосфат, включающийся в метаболический путь глюкозы. Заболевание проявляется в первые две недели жизни ребенка, находящегося на грудном вскармливании. В организме ребенка накапливается галактоза и возникает дефицит глюкозы. Галактоза частично превращается в галактотиол (дульцитол), который накапливается в хрусталике, последний обводняется, что приводит к катаракте. У детей из-за непереносимости материнского молока наблюдаются диспепсические явления, наступает исхудание, появляется желтуха, увеличивается печень, происходит задержка психического развития. Дети часто погибают в первые месяцы жизни. Если ребенок остался жив, то у него отмечаются микроцефалия, снижение тонуса мышц, судороги, происходит увеличение печени и селезенки, меняется картина крови.

При своевременном отлучении ребенка от груди и переводе его на специальную диету (ЭНПИТ) или коровье молоко можно добиться значительного терапевтического эффекта. Ранняя диагностика заболевания проводится на эуксотрофных микробах, а также хроматографически. Наследуется заболевание аутосомно-рецессивно.

Глава 14

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В психиатрической клинике встречаются в основном четыре нозологические формы заболеваний с наследственной предрасположенностью: шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия и олигофрениа. Наиболее частым психическим заболеванием является шизофрения. По данным ряда авторов (М. Е. Вартамян, 1970; В. П. Эфроимсон, 1978; Шахматова, 1975; Л. Эрман и П. Парсонс, 1984), частота ее в популяции составляет 0,85 %. При включении в эту группу шизоидности частота возрастает до 4 %.

В вопросе о роли наследственности в происхождении шизофрении нет единого мнения. Существует две гипотезы: моногенного и полигенного наследования. При такой высокой частоте заболевания, естественно, можно думать о полигенном типе наследования. Однако анализ

заболеваемости не подтверждает этого. При полигенном типе наследования риск рождения в семье последующего ребенка, больного шизофренией, значительно возрастает, нарастает и тяжесть заболевания. В одной фамилии отмечается преимущественное поражение лиц одного пола.

В практике же наблюдается, что спорадические случаи шизофрении протекают более тяжело, чем семейные.

Сторонники полигенной теории считают, что наследуется не шизофрения, а генетическая предрасположенность к ней, т. е. это своего рода диатез, а средовые факторы, чаще всего стресс, определяют вероятность развития заболевания. Специфического генотипа шизофрении не существует (Л. Эрман, П. Парсонс, 1984). Риск заболеть шизофренией с увеличением степени родства возрастает, даже при пребывании пациентов в различных условиях среды. Чем тяжелее протекает шизофрения у родителей, тем риск для детей заболеть шизофренией выше. Если болен один из родителей, то риск для ребенка заболеть шизофренией — 1,8 %, а если оба, то 4 %. Пол на частоту появления шизофрении не влияет, однако у лиц мужского пола болезнь выявляется раньше, чем у лиц женского пола.

Конкордантность по шизофрении у монозиготных близнецов в 3 раза выше, чем у дизиготных, и в 30 раз выше, чем в популяции. Приемные дети в семьях, где один из супругов болен шизофренией, болеют не чаще, чем в популяции, а дети родителей, больных шизофренией, отданные на воспитание в здоровые семьи, очень рано болеют шизофренией, как и дети, воспитанные больными родителями.

В каталоге наследственных признаков человека В. Маккьюсика (1976) шизофрения помещена в разделе аутосомно-доминантных фенотипов, однако он замечает, что, возможно, это не одна нозологическая форма, а комплекс различных заболеваний. В докладе экспертов ВОЗ (1967) также указывается на неоднородность заболевания и что, возможно, шизофрения является сопутствующим феноменом других заболеваний. Так, иногда хорея Гентингтона начинается психозом параноидного типа, который трудно отличить от шизофрении. Он может удерживаться годами до появления заметных признаков хореи Гентингтона. Некоторые формы шизофрении связаны с эпилепсией и разными органическими заболе-

ваниями головного мозга как наследственной, так и не-наследственной природы.

Но если исключить все случаи гено- и фенкопий, то генеалогический анализ и близнецовые исследования подтверждают наследственную природу шизофрении.

Если допустить моногенный тип наследования шизофрении, то надо предположить селективное преимущество гетерозигот, так как большая частота шизофрении в популяции не может быть объяснена новыми мутациями. Известно, что частота спонтанных мутаций у человека на один локус составляет $1-20 \times 10^{-6}$. Если допустить, что шизофрения является моногенным аутосомно-доминантным заболеванием, то, исходя из частоты ее в популяции, частота мутации этого локуса должна составлять 2×10^{-3} , а если она обусловлена мутацией рецессивного гена — то 4×10^{-3} , а на самом деле частота шизофрении значительно выше, а именно 85×10^{-3} (М. Е. Вартамян, 1970). На этом основании он делает вывод, что в геноме человека есть несколько локусов, мутирование которых может моногибридно вызвать предрасположение к шизофрении. Этим объясняется вариабельность начала заболевания, клинического течения и исхода. Поэтому не отмечается каких-либо специфических биохимических находок для всех форм шизофрении (И. А. Полищук, 1967). В крови больных шизофренией определяется повышение концентрации катехоламинов и стероидных гормонов надпочечникового происхождения.

ЭПИЛЕПСИЯ

Несмотря на то что создана модель эпилепсии на животных, вопрос о роли наследственности в развитии эпилепсии и до настоящего времени является спорным. Если в популяции частота эпилепсии составляет 2—3 %, то риск заболеть эпилепсией для sibсов пробанда составляет 6—8 % (Л. Эрман и П. Парсонс, 1984).

В генезе эпилепсии участвуют два фактора: 1) наследственно обусловленная судорожная готовность; 2) экзогенные факторы, приводящие к повреждению мозга (травмы, инфекции и пр.).

Зарубежные ученые: Straus, Lennox (1939), Fraser (1956) наблюдали патологические изменения ЭЭГ кривых у 29 % больных эпилепсией и 28 % их родственников. Эти изменения заключались в появлении комплексов пиков медленных волн с частотой 3 в секунду. Этим вол-

нам авторы придавали большое значение в прогнозировании потомства. Если такие пики наблюдаются у обоих супругов, которые сами эпилепсией не болеют, то риск иметь больного ребенка в этой семье значительно выше, чем в том случае, когда один из них болен эпилепсией и у него находят изменения ЭЭГ, а второй родитель как клинически, так и электроэнцефалографически здоров. Однако не все авторы при последующих исследованиях подтверждают это.

Судорожную готовность можно выявить вспышками света с частотой, близкой к частоте альфа-ритма ЭЭГ данного субъекта. Известно, что таким раздражением у человека можно вызвать подергивание рук и ног, которое он не может подавить. У больных эпилепсией чувствительность к световым раздражениям очень высокая. Выявлена зависимость между судорожной готовностью и подвижностью нервных процессов. Чем выше подвижность нервных процессов, тем выше пенетрантность генов, детерминирующих судорожную готовность. У лиц, у которых нервные процессы протекают очень быстро (летчики-истребители, водители машин и др.), чувствительность к указанным световым раздражениям очень высокая, приближающаяся к чувствительности больных эпилепсией. Эпилепсия совместима с выдающимися способностями, если нет анатомического повреждения мозга, вызванного травмой или инфекцией. В судорожной готовности решающую роль играют не сами процессы возбуждения, а их взаимодействие с процессами торможения. В. И. Елкин (1971) это показал в эксперименте на мышцах. В настоящее время установлено, что в основе судорожной готовности лежит нарушение равновесия между ацетилхолином и гамма-аминомасляной кислотой. Судорожная готовность наследуется рецессивно. По данным В. П. Эфроимсона (1978), ранняя детская эпилепсия наследуется доминантно. В родословных больных эпилепсией отмечаются алкоголизм, мигрень, заикание. В. П. Эфроимсон полагает, что некоторые случаи ночного энуреза могут быть проявлением нераспознанной ночной эпилепсии.

Л. Эрман и П. Парсонс (1984) указывают, что существует около 100 признаков, контролируемых отдельными генами, которые связаны с повышенным риском возникновения судорожных припадков. Это нарушение обмена аминокислот и других компонентов, накопление про-

дуктов обмена, отклонение в анатомическом строении мозга, опухоли, травмы, прекращение приема алкоголя и др.

По-видимому, эпилепсия, как и шизофрения, в генетическом плане является неоднородным заболеванием и в разных семьях могут наблюдаться случаи заболевания с разным типом наследования, поэтому запрещение браков и деторождения эпилептикам нецелесообразно.

МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ ПСИХОЗ

В популяции больные маниакально-депрессивным психозом встречаются с частотой 0,6 %. В его этиологии наследственность играет основную роль, однако тип наследования окончательно неясен. В. Маккьюсик включил его в раздел фенотипов, сцепленных с X-хромосомой. Генетическими маркерами маниакально-депрессивного психоза является недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), а ген, ее определяющий, как известно, локализован в X-хромосоме. Женщины болеют чаще, чем мужчины. Изучение заболеваемости маниакально-депрессивным психозом монозиготных близнецов показало большую фенотипическую изменчивость данного заболевания. Это дало основание ряду ученых высказать предположение об аутосомно-доминантном типе наследований с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью.

Существуют две формы этого заболевания: монополярная, проявляющаяся только депрессией, и биполярная, которая проявляется как депрессией, так и маниакальностью. Конкордантность монозиготных близнецов при биполярной форме составляет 70 %, а дизиготных — 26,3 (Л. Эрман и П. Парсонс).

Биохимическими исследованиями установлено, что в основе заболевания лежит колебание уровня норэпинефрина в мозге. Повышение его концентрации вызывает манию, а снижение — депрессию.

ОЛИГОФРЕНИИ

Олигофрениии — это различные клинически выраженные формы слабоумия, обусловленные нарушением развития мозга человека. Олигофрениии как наследственные заболевания могут быть обусловлены как неполноценностью гамет родителей, так и повреждением зиготы, эмбри-

она или плода различными физическими, химическими или биологическими факторами, влияющими на организм беременной женщины или плода в период, когда у него не закончилось формирование всех структур мозга.

Чем раньше поражается эмбрион (зародыш до 3 месяцев беременности) или плод, тем более диффузные изменения наблюдаются у ребенка. При ранних эмбриопатиях больше поражаются подкорковые структуры мозга, которые формируются раньше коры, а при поздних эмбриопатиях больше повреждается кора. При олигофрении наблюдается тотальное недоразвитие психики (эмоционально-волевая сфера, моторика, речь), но ведущим является недоразвитие интеллекта. Одновременно с этим наблюдается недоразвитие всего организма. Конечно, не все олигофрении вызваны поражением наследственных структур. Многие олигофрении (например, вызванные гипоксией плода) не относят к наследственным заболеваниям, а являются скорее следствием модификаций. Многие олигофрении вызваны поражением фенотипа, а не генотипа. Однако отличить генотипические олигофрении от фенотипических, как правило, нелегко.

По степени психического недоразвития олигофренов делят на дебилов, имбецилов и идиотов. Деление это основано на степени интеллектуального дефекта и возможности социальной адаптации больных или по высоте коэффициента интеллектуальности (IQ). Самую большую группу олигофренов составляют дебилы.

В зависимости от причин, приводящих к олигофрении, их можно разделить на 2 группы: 1. Олигофрении, обусловленные патологическим состоянием гамет родителей. 2. Олигофрении, обусловленные влиянием экзогенных факторов в эмбриональном или в раннем постнатальном периоде. И. Г. Блюмина (1978) считает, что в более легких случаях умственной отсталости патологическая наследственность (т. е. повреждение гамет родителей) имеет значение не менее чем в 80 % случаев, а при тяжелых формах — в 50 %. Так как удельный вес легких форм олигофрении составляет $\frac{4}{5}$, а тяжелых $\frac{1}{5}$, то наследственные формы олигофрении составляют около 75 %. Они могут быть вызваны повреждением единичного гена или многих генов, хромосом или генома.

В настоящее время в среднем около 0,5 % новорожденных страдают различными хромосомными абберациями и из них не менее 80 % детей страдает олигофренией.

Основная масса дебилов, т. е. легких степеней олигофрении, обусловлены полигенами с непрерывным действием. В таких семьях родители характеризуются обычно низким интеллектуальным уровнем, семьи часто многодетны, что является фактором, способствующим распространению олигофрении в популяции.

При полигенном типе наследования олигофрении рассчитать риск повторного рождения олигофрена в данной семье на основании изучения родословных невозможно. Выведены таблицы эмпирического риска. По И. Г. Блюминой, степень риска рождения ребенка олигофрена различна и зависит от следующих факторов:

1. Если мать и отец интеллектуально полноценны, то риск рождения в данной семье олигофрена равняется от 1,3 до 5,0 %. Риск рождения олигофрена и в этой семье повторно увеличивается до 5,0—16,3 %.

2. При олигофрении у одного из родителей риск рождения ребенка с олигофренией составляет 20—30 %, повторно — 40,3 %.

3. При олигофрении у обоих родителей риск рождения ребенка-олигофрена увеличивается до 60 %, а повторно — до 83,5 %.

При изучении родителей больных олигофренией оказалось, что дети-олигофрены чаще встречаются у слабоумных женщин, чем у слабоумных мужчин. Многоплодие является фактором риска развития олигофрении, так как многоплодие неблагоприятно влияет на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. Так, по данным Берга и Кримана, среди близнецов умственно отсталые встречаются с частотой 5 %, тогда как в популяции — 2,1 %. Особенно значительную роль играет умственная отсталость матерей близнецов по сравнению с отцами — 50,3 % и 21,6 % соответственно.

В инбредных семьях риск олигофрении для сибсов более чем в 2 раза выше по сравнению с аутбредными, особенно для тяжелых форм олигофрении. Из хромосомных aberrаций, которые сопровождаются умственной отсталостью в той или иной степени, являются трисомия по 21.8.10 аутосомам, моносомия и трисомия по X-хромосоме, а также дисомия по Y-хромосоме. У таких детей отмечаются большие изменения и в соматическом статусе, о чем сказано в соответствующих главах.

Олигофрении наблюдаются при ряде молекулярных наследственных заболеваний, таких, как фенилкетонурия,

гомоцистинурия, галактоземия. Даже в случае гетерозиготности матерей по гену фенилкетонурии у них во время беременности может наблюдаться повышенное содержание в крови фенилаланина и дериватов его обмена, что может явиться причиной неправильного развития мозга плода, хотя у него концентрация фенилаланина в крови после рождения будет нормальной.

При ряде заболеваний, которые вызваны генными мутациями и сопровождаются большими дефектами черепа и скелета, также наблюдается олигофрения. Это синдром Апера, болезнь Крузона, черепно-ключичный дизостоз, акродизостоз, рото-лице-пальцевой синдром, черепно-глазо-лице-скелетный синдром, Корнели—де—Ланга, синдром Рубинштейна—Тейби, синдром Лауренса—Муна—Бидля.

При моногенных доминантных заболеваниях, таких, как туберозный склероз Бурневилля, нейрофиброматоз Реклингхаузена, отмечается умственная отсталость. При различных энзимопатиях также наблюдается слабоумие (это синдром Леша—Найхана, церебро-окуло-ренальный синдром Лоу, синдром Хантера, болезнь Фабри), однако в отличие от олигофрении здесь происходит постепенное нарастание деградации личности, постепенное ухудшение состояния больного, поскольку биохимический дефект при энзимопатиях оказывает постоянное медленно прогрессирующее влияние.

Олигофрении наблюдаются при токсоплазмозе, несовместимости крови матери и плода по резус-фактору и по системе АВ0. Это так называемые экзогенные олигофрении.

Самую большую группу составляют так называемые недифференцированные олигофрении, которые не сопровождаются соматическими расстройствами, хромосомными ферментативными нарушениями (Ботвинникова, 1969). Они составляют 45—75 % всех олигофренов. Отмечается высокая конкордантность у однойяйцевых близнецов (до 80—100 %), что подтверждает генетическую обусловленность недифференцированных олигофрений.

В. Маккьюсик (1976) указывает, что Пенроз еще в 1938 г. определил частоту умственного дефекта у родителей и sibсов, больных недифференцированной олигофренией, до 7—9 % при частоте ее в популяции в 1 %. В настоящее время считается, что недифференцированные формы олигофрении в легкой форме (дебилность)

обусловлены полигенно. Однако факт рождения детей олигофренов в родственных браках не исключает и рецессивный тип наследования.

Н. Мортон полагает, что в человеческом геноме существует 69 локусов, влияющих на умственную отсталость, а М. Демей считает, что таких локусов 114. Гомозиготность по любому из этих локусов может привести к умеренной умственной отсталости.

Олигофрениии могут быть обусловлены гетерозиготностью по тем генам, которые в гомозиготном состоянии ведут к тяжелым повреждениям мозга или являются летальными.

СТАРЧЕСКОЕ СЛАБОУМИЕ

Эксперты ВОЗ (1987) считают, что сенильная деменция — это не нормальный вариант старения, а заболевание, обусловленное аутомно-доминантным геном, пенетрантность которого возрастает линейно, начиная с 70-летнего возраста. Большую группу заболеваний, сопровождающихся старческим слабоумием, составляют заболевания, обусловленные дефектами ряда лизосомных ферментов, участвующих в обмене липидов нервной ткани. Это так называемые лизосомные болезни накопления. К ним относятся болезнь Тея—Сакса, Ниманна—Пика, Гоше и др. Так как при этих формах заболеваний кроме нарушений психики наблюдаются значительные неврологические нарушения, то они рассмотрены в главе наследственных заболеваний нервной системы.

Каждый четвертый человек в возрасте 80 лет и выше в США заболевает болезнью Альцгеймера — одним из видов старческого слабоумия. 25 млрд. долларов в год обходится содержание и лечение американцев, страдающих данным заболеванием. В США создан национальный регистр болезни Альцгеймера, общенациональный центр по борьбе с ней ежегодно расходует 2—2,5 млрд. долларов. Болезнь Альцгеймера в связи с «седой революцией» (резким постарением общества) наносит большой ущерб и нашим пожилым гражданам. Патогенез этого заболевания неизвестен. Ему посвящены сотни и тысячи обширных исследований биологов и врачей. Недавно ген этого заболевания картирован на 21-й аутомоме — как и ген болезни Дауна. Этот успех обещает дальнейший прогресс в расшифровке механизмов развития болезни Альцгеймера и в ее лечении.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

О том, что наследственность играет существенную роль в возникновении и течении заболеваний внутренних органов, указывали уже Гиппократ, Гален, Парацельс и другие врачи. В связи с успехами микробиологии в XIX в. основное внимание при возникновении заболеваний уделялось микробным факторам и меньшее — внутренним особенностям организма, т. е. наследственным факторам. В последние годы, в связи с большими успехами молекулярной биологии, биохимии и генетики, роль наследственности в развитии заболеваний снова привлекла внимание врачей и ученых, но уже с новых позиций. Этой проблеме посвящено много работ, как в периодической печати, так и монографий: Н. П. Соколов (1965), Е. Ф. Давиденкова и И. С. Либерман (1976), Н. П. Бочков (1978). Эти вопросы рассматривались на съездах терапевтов и невропатологов. Среди заболеваний внутренних органов выделяются наследственные заболевания, а также заболевания, при которых наследственность определяет предрасположенность к их возникновению, но пусковым механизмом являются факторы внешней среды. При одних заболеваниях поражается преимущественно один внутренний орган, а при других наряду с поражением внутреннего органа поражаются и другие системы, т. е. патологический ген оказывает плеiotропное влияние.

Остановимся кратко на основных наследственных заболеваниях внутренних органов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В этой группе заболеваний на первый план выступают врожденные пороки сердца. Они бывают как изолированными, так и в сочетании с поражением скелета других органов. Из врожденных пороков сердца наиболее частыми являются дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок в сочетании с другими аномалиями.

а) Синдром Гольт—Орама (предсердно-пальцевой синдром). Клинически проявляется дефектом межпред-

сердной перегородки в сочетании с дисплазией первого пальца руки (отсутствие его или реже наличие трехсуставного пальца). Наследуется аутосомно-доминантно.

Синдром Эллиса-Ван-Кревельда. Это редкий множественный порок развития органов и тканей производных эктодермы и мезодермы. Клинически проявляется дефектом межжелудочковой перегородки и дефектами скелета: карликовый рост, полидактилия, множественные экзостазы, гипоплазия зубов и ногтей, иногда задержка психического развития и половой инфантилизм. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Синдром Картагенера. Клинически проявляется декстрокардией или поворотом всех внутренностей (*Situs inversus inversus*) в сочетании с бронхоэктазами, полипозом слизистой носа и пальцами типа барабанных палочек. Наследуется аутосомно-рецессивно с неполной пенетрантностью. По последним данным, этот синдром обусловлен не хромосомной, а цитоплазматической наследственностью (Э. М. Мерфи, Г. А. Чейз, 1979).

Нарушение проводящей системы сердца

Синдром Табачника. Выявляется врожденной аритмией в сочетании с брахидактилией. Наследуется аутосомно-доминантно.

Атриовентрикулярная блокада с приступами Адамса — Стокса. Это неоднородное заболевание. Описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы. Течение последних более злокачественное.

Врожденный сердечный блок. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Наследственные заболевания миокарда и эндокарда

Эндокардиальный фиброэластоз. В эндокарде фиброз развивается или отдельными очагами, или он захватывает диффузно все сердце. При этом нарушается сократительная способность миокарда и наступает сердечная недостаточность, которая и является причиной смерти больных. При диффузном фиброэластозе смерть может наступить внезапно в раннем детском возрасте. Очаговый

фиброэластоз протекает менее злокачественно. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Миофиброз. Это неоднородная группа заболеваний. У больных развивается фиброз миокарда, вследствие чего нарушается сократительная способность, а также сердечная проводимость, что приводит к сердечному блоку, расширению сердца, сердечной недостаточности. Наследуется аутосомно-доминантно.

Миокард поражается также при ряде других наследственных заболеваний, миопатии, факоматозах и др.

Наследственные заболевания сосудов

Телеангиэктазия Ослера. При этом заболевании в стенках сосудов отсутствуют мышечный слой и эластические волокна. Стенка сосуда представлена эндотелием и наружной рыхлой соединительной тканью. Вследствие слабости сосудистой стенки наблюдаются множественные телеангиэктазии слизистых органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, а также артерио-венозные аневризмы разных органов. Из-за легких разрывов таких сосудов у больных отмечаются частые кровотечения из носа, желудочные и внутриорганные кровотечения. Наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью патологического гена.

Гипоплазия лимфатических сосудов (болезнь Милроя). У больных недоразвиты лимфатические сосуды, из-за чего наступает лимфатический отек конечностей (в основном голеней и кистей). Вначале отек мягкий, усиливающийся при ходьбе и стоянии, уменьшающийся после отдыха или ночного сна. В дальнейшем отек приобретает твердую консистенцию и не исчезает. В этой стадии наблюдаются трофические расстройства в виде гиперкератоза, папилломатозных разрастаний, трещин. Наследуется аутосомно-доминантно.

Инфантильная кальцификация артерий. При этом заболевании происходит отложение мукополисахаридных веществ в эластической мембране, а затем пропитывание ее солями кальция. Это приводит к окклюзии и их разрыву, развитию инфарктов миокарда и других органов. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Варикозное расширение вен. Наблюдается «накопленные» случаи варикозного расширения вен в отдельных семьях по сравнению с популяцией. Болеют чаще жен-

щины. Заболевание нередко проявляется в первой половине беременности вследствие изменения эластических свойств сосудов из-за биохимических перестроек, происходящих у женщины во время беременности. Склонность к варикозному расширению вен наследуется полигенно. В последние годы установлено, что в большем проценте случаев лица с варикозным расширением вен являются гетерозиготными носителями гена фенилкетонурии.

Неполноценность сосудов отмечается при ряде наследственных заболеваний соединительной ткани: болезни Марфана, синдроме Элерса—Данлоса, эластическом псевдоксантоматозе, мукополисахаридозах и др.

Синдром Марфана — это аутосомно-доминантное заболевание, при котором из-за слабости средней оболочки крупных сосудов часто наблюдаются аневризмы аорты, легочной артерии и других крупных сосудов, а также расслаивающие аневризмы, которые и являются причиной смерти больных. Синдром Элерса—Данлоса наследуется аутосомно-рецессивно. При нем из-за непрочности коллагеновых волокон крупных сосудов часто наблюдаются спонтанные их разрывы. Из-за легкой ранимости сосудов внутренних органов, особенно почек, у больных наблюдается гематурия. При эластической псевдоксантоматозе отмечаются истончение интимы и утолщение средней оболочки сосудов, а при мукополисахаридозах поражается интима. Это приводит к сужению просвета сосудов в различных органах и к нарушению кровообращения в них.

Наряду с вышеперечисленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в которых роль наследственности четко установлена, в последние годы показано, что в развитии таких заболеваний, как ревматизм, атеросклероз и гипертоническая болезнь, наследственность играет существенную роль.

Генеалогический анализ семейных и спорадических случаев ревматизма, а также близнецовый анализ подтверждают наследственную природу предрасположения к данному заболеванию. Она определяется аутосомно-рецессивно, с неполной пенетрантностью. Это же относится и к атеросклерозу и гипертонической болезни, причем склонность к ним определяется полигенно. В реализации этой склонности к заболеванию существенное значение имеют факторы внешней среды, избыточное пита-

ние, гипокинезия, психические травмы, длительное перенапряжение нервной системы.

Маркерами предрасположенности к гипертонической болезни являются повышение концентрации ионов натрия и кальция в эритроцитах.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Как и заболевания органов сердечно-сосудистой системы, наследственные заболевания органов дыхания бывают как самостоятельные, так и в сочетании с заболеваниями других органов систем. Так, при телеангиэктазии Ослера наблюдаются частые легочные кровотечения, если телеангиэктатические очаги расположены в легочной ткани.

При гетерозиготном носительстве гена муковисцидоза и при иммунодефицитных состояниях часты хронические воспалительные легочные заболевания и др.

Из самостоятельных наследственных заболеваний легких следует назвать:

Легочный альвеолярный микролитиаз. Это множественные мелкие обызвествления, локализующиеся в альвеолах. Их можно выявить рентгенологически. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

Первичная легочная гипертония. При этом заболевании наблюдаются утолщение интимы легочных сосудов и сужение их просвета. Это приводит к повышению артериального давления в малом кругу кровообращения, к гипертрофии правого желудочка, а в конце концов и к правожелудочковой декомпенсации. В генетическом отношении это неоднородное заболевание. Наиболее вероятно доминантный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Поэтому женщины болеют в два раза чаще мужчин. Однако описаны случаи аутосомно-доминантного наследования.

Заболевание необходимо дифференцировать от вторичной легочной гипертонии, обусловленной пневмосклерозом на почве перенесенных воспалительных легочных заболеваний (фенокопии).

Идиопатический фиброз легких. При этом заболевании отмечается фиброз легких без перенесенных воспалительных заболеваний. Природа его неясна. У больных отмечаются гипергаммаглобулинемия и полицитемия,

что сближает его с аутоиммунными заболеваниями. Клинически проявляется цианозом, легочной гипертензией и изменением пальцев в виде барабанных палочек, которые длительное время могут быть единственным симптомом заболевания. На рентгенограммах отмечаются явления легочного фиброза. Заболевание имеет тенденцию к злокачественному перерождению. Наследуется аутосомно-доминантно.

Наследственный доброкачественный спонтанный пневмоторакс. У больных отмечаются легочные кисты и другие изменения висцеральной плевры. Разрыв этих кист приводит к развитию спонтанного пневмоторакса. Это неоднородное заболевание. Описаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные формы заболевания.

Пневмоторакс может быть осложнением наследственных заболеваний соединительной ткани (например, синдрома Марфана и синдрома Элерса—Данлоса), но при них наблюдаются другие признаки слабости соединительной ткани.

Ряд заболеваний легких имеет наследственную предрасположенность, т. е. определяется полигенно, а факторы внешней среды являются разрешающими. К таким заболеваниям относятся следующие:

Бронхоэктазии. Близнецовый анализ, а также локализация бронхоэктатических очагов в разных семьях свидетельствуют о значении наследственности в предрасположенности к этому заболеванию.

Эмфизема легких. Известно, что развитию эмфиземы легких способствуют распираторные заболевания, курение и токсические, раздражающие ткани легких вещества. Однако в отдельных семьях случаи заболевания эмфиземой встречаются более часто, чем в популяции.

В развитии эмфиземы легких существенное значение имеет состояние эластолитической системы крови. Эта система представлена ферментом протеолитического действия эластазой и ее ингибиторами — α_1 , антитрипсином и α_2 -макроглобулином. Эластаза — это фермент, образующийся при разрушении лейкоцитов, макрофагов и бактерий.

При неполноценности α_1 -антитрипсина несвязанная эластаза способствует лизису эластических волокон альвеолярных перегородок, что и приводит к развитию эмфиземы.

Среди больных эмфиземой легких преобладают мужчины II (A) группы крови, не секреторы.

В. Маккьюсик относит это заболевание к группе ауто-сомно-доминантных фенотипов. У лиц, гомозиготных по данному дефекту, эмфизема легких развивается в молодом возрасте, а у гетерозиготных — в более позднем. Лица, у которых выявлен дефект антитрипсина, не должны работать на химических предприятиях с раздражающими летучими химическими веществами, так как у них может развиваться эмфизема легких.

в) **Бронхиальная астма.** В развитии бронхиальной астмы, как и в развитии эмфиземы, существенное значение имеют факторы внешней среды. Однако популяционные исследования подтверждают наследственную склонность к заболеванию бронхиальной астмой, которая определяется полигенно. Она чаще встречается среди лиц нормостенической конструкции III (B) и MN групп крови.

В семьях больных бронхиальной астмой отмечено увеличение частоты появления других аллергических заболеваний: экземы, крапивницы, вазомоторного ринита и др. В развитии аллергических заболеваний имеет значение состояние иммунной системы организма.

Силикоз. Силикоз — это экзогенное заболевание, обусловленное длительным вдыханием пыли на каменных карьерах. Однако в одних семьях он развивается более рано, а в других — значительно позже, хотя условия труда у представителей этих семей часто одинаковые. Близнецовый анализ подтвердил существование наследственной предрасположенности к развитию силикоза. Выявлено большое совпадение локализации очагов поражения легочной ткани у монозиготных близнецов, страдающих силикозом. Тип наследования окончательно не установлен.

Туберкулез легких. Большое количество работ по анализу заболеваемости туберкулезом легких у монозиготных и дизиготных близнецов подтверждает наличие наследственной предрасположенности к этому заболеванию.

Конкордантность монозиготных близнецов по заболеваемости туберкулезом в два раза выше конкордантности дизиготных близнецов. Тип наследования предрасположенности к этой болезни носит полигенный характер.

Среди больных туберкулезом легких более часто встречается сочетание антигенов крови III (B) или IV (AB), MM, резус-отрицательность и гаптоглобин I.

Хроническая пневмония. Чаше наблюдается у детей группы крови B (III), MN и фенотипов по гаптоглобинам Нр 1 — 1, Нр 1 — 2.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Органы желудочно-кишечного тракта поражаются при ряде наследственных заболеваний. При некоторых из них наряду с органами желудочно-кишечного тракта поражаются и другие органы. Это такие болезни, как телеангиэктазии Ослера, болезнь Марфана и другие. Описана группа заболеваний органов желудочно-кишечного тракта без вовлечения в процесс других систем. К ним относятся следующие заболевания:

Полипоз желудочно-кишечного тракта. Описано несколько форм данного заболевания в зависимости от локализации и распространенности процесса.

Семейный полипоз толстого кишечника. Является предраковым заболеванием. После появления полипов злокачественное перерождение наступает в среднем через 15 лет. Наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью патологического гена.

Полипоз толстого кишечника с остеоматозом, фиброматозом и себорейными кистами (синдром Гарднера). У больных наряду с полипами толстого кишечника отмечаются множественные остеомы и остеофибромы, особенно костей черепа и реже — длинных костей и ребер. Наблюдаются также множественные атеромы, дермоидные кисты и подкожные фибромы, т. е. мезенхимная дисплазия. Этот полипоз также является предраковым заболеванием. Наследуется аутосомно-доминантно, с pleiotropicным действием патологического гена.

Генерализованный полипоз кишечника с меланиновыми пятнами на губах, слизистой щек и на пальцах (синдром Пейтца—Егерса). Полипы могут наблюдаться в любой части желудочно-кишечного тракта, но наиболее часты в толстой кишке. Склонности к злокачественному перерождению они не имеют, но могут приводить к закупорке кишечника. В отдельных случаях описывались внекишечные места расположения полипов: пище-

вод, мочевой пузырь, почечные лоханки, бронхи, нос. Определяется аутосомно-доминантным геном с неполной пенетрантностью и разной экспрессивностью.

Дефект кишечного всасывания (синдром мальабсорбции). Для нормального всасывания ингредиентов пищи из желудочно-кишечного тракта необходимо достаточное выделение желудочного сока, желчи, панкреатических и других ферментов. При недостаточном выделении этих ферментов и желчи процесс всасывания нарушается. Известно понижение всасывания одного или нескольких пищевых веществ белковой, жировой природы или углеводов. В настоящее время выделено несколько десятков заболеваний, при которых развивается синдром мальабсорбции. Из-за пониженного всасывания того или иного вещества из кишечника наблюдается микробное разложение его, воспаление, поносы, отвращение к приему пищи.

Особенно тяжело протекают синдромы мальабсорбции у детей. При отсутствии в кишечнике больших ферментов мальтазы, изомальтазы и других отмечается непереносимость крахмала, сахарозы, лактозы и других углеводов. Основные симптомы заболевания — поносы, исхудание, авитаминозы.

При дефекте β -галактозидазы, расщепляющей дисахарид лактозу на глюкозу и галактозу, всасывание этих моносахаридов у детей нарушается, наблюдаются поносы при кормлении грудным молоком. При нарушении всасывания белков у детей появляются отвращение к белковой пище, рвота, поносы, отставание в росте (карликовость), аминоацидурия, гепатомегалия. Наследуется синдром мальабсорбции аутосомно-рецессивно. При лечении этих больных необходимо установить, к какому пищевому веществу наблюдается непереносимость, и исключить его из пищевого рациона. При дефекте всасывания галактозы вместо грудного молока дети должны получать специальное порошковое молоко, не содержащее лактозы (например, Лида-лак). При непереносимости крахмала и сахарозы надо принимать дрожжевую α -амилазу и инвертазу.

Пернициозная (бирмеровская) анемия. У больных наблюдается дефект слизистой пилорической части желудка, где образуется внутренний фактор Кастла, необходимый для усвоения витамина B_{12} из кишечника. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно. Гомозиготы

заболевают в детстве, а гетерозиготы — в зрелом возрасте. Клиника этого заболевания описана в главе наследственных заболеваний системы крови. Есть указание на то, что некоторые формы пернициозной анемии являются аутоиммунным заболеванием.

г) **Язвенный колит.** У больных язвенным колитом увеличено содержание иммуноглобулина А, что дает основание отнести его к аутоиммунным заболеваниям. Однако в отдельных семьях частота заболевания язвенным колитом значительно выше, чем в популяции, что подтверждает значение наследственности в его возникновении. Тип наследования предрасположенности к этому заболеванию носит полигенный характер. Предрасположенность к язвенной болезни и поджелудочной железы также носит полигенный характер.

Болезнь Гиршпрунга (врожденный мегаколон). При болезни Гиршпрунга отсутствует интрамуральное нервное сплетение в дистальном отделе толстого кишечника. Вследствие этого в этом месте отсутствует перистальтика. Это приводит к застою в кишечнике каловых масс, к расширению и удлинению кишечника. Предполагается полигенный тип наследования, ограниченный полом. Чаще болеют мальчики.

Регионарный энтерит (болезнь Крона). Различают несколько вариантов этого заболевания. Так, Б. Лайбер и Г. Ольбрих (1974) выделяют 4 варианта: псевдоаппендикулярную, хроническую энтерическую, циркулярно-стенозирующую, язвенно-перфоративную. Клиника разнообразная. В основном больных беспокоят боли в животе, особенно перед дефекацией, поносы с примесью крови, истощение, гипохромная анемия. В правом нижнем квадранте живота определяется цилиндрической формы опухоль. Склонность к заболеванию наследуется полигенно.

Болезни печени

Поликистоз печени. Заболевание, которое длительное время может протекать бессимптомно и не диагностироваться. Отмечается безболезненная бугристость печени при хорошем самочувствии больных. При рентгенологическом исследовании определяется поднятие правого купола диафрагмы. Поликистоз печени может сочетаться с поликистозом почек, тогда состояние больных ухудша-

ется. Анализ заболеваемости подтверждает аутосомно-рецессивный тип наследования.

Цирроз печени. Наблюдается при ряде наследственных заболеваний, таких, как гепатоцеребральная дистрофия, галактоземия, фруктозурия, гликогенозы, гемохроматоз, тирозиноз, цистиноз, липидозы, а также как самостоятельное заболевание, предрасположение к которому определяется полигенно.

Фиброз печени. Развивается на почве первичной портальной гипертензии. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Желчнокаменная болезнь. Это распространенное заболевание, которым чаще болеют женщины. Близнецовый анализ подтверждает наследственную склонность к заболеванию, однако характер наследования окончательно не ясен.

Болезни поджелудочной железы

Наследственный панкреатит. В отдельных семьях описаны случаи рецидивирующего панкреатита. Предполагается, что в его основе лежит гипертрофия мышц сфинктера Одди, вследствие чего затрудняется отток панкреатического содержимого. У больных повышен уровень сывороточной амилазы. В семьях больных отмечаются цистинурия, лизинурия. Наследуется аутосомно-доминантно.

Отсутствие панкреатической липазы. Заболевание проявляется жидким маслянистым стулом. В дуоденальном содержимом отсутствует панкреатическая липаза. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Кистовый фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз). Раньше полагали, что при муковисцидозе нарушена экзокринная функция многих пищеварительных желез, особенно поджелудочной железы и печени. В последние годы выяснено, что при этом заболевании нарушена функция почти всех экскреторных желез (бронхиальных, слезных и др.).

Эти данные обобщены в монографии М. Я. Студенкиной и В. Чулич (1977).

Из-за сниженного выделения панкреатической липазы у больных нарушено пищеварение. Нарушение функции кишечных желез приводит к меконияльному илеусу в первые дни и недели после рождения ребенка. Нарушение

выделения желчи приводит к биллярному циррозу печени. Из-за нарушения функции бронхиальных желез у больных наблюдаются вялотекущие бронхолегочные воспалительные заболевания, а также развивается эмфизема легких, пневмосклероз, бронхоэктазы. В поту больных повышено выделение хлоридов, что может заметить мать уже в раннем периоде жизни ребенка, прикладывая его при поцелуе к губам. М. В. Антонов и В. Л. Шеблянов (1974) предлагают скрининг-тест на муковисцидоз — исследование альбуминов в меконии. В случае высокой концентрации альбуминов проводят исследование активности панкреатических энзимов и электролитов.

Раньше эти дети погибали в первые годы жизни от воспалительных заболеваний легких. В последние годы в связи с антибиотикотерапией они живут дольше.

В сыворотке больных выявлен фактор, угнетающий деятельность ресничек трахен кролика.

Предполагается, что муковисцидоз обусловлен наличием кистозного лактина, который связывает гликопротеиды мукоиды, вызывая их преципитацию. У больных обнаружено повреждение ряда лизосомных ферментов, переход гидролаз в межклеточные пространства и обеднение ими клеток.

У больных муковисцидозом повышено количество хромосомных аберраций. Это довольно распространенное заболевание. В европейской популяции насчитывается около 40 % лиц носителей гена муковисцидоза.

Ю. Е. Вельтищев (1986) указывает, что муковисцидоз обусловлен патологией клеточных мембран, из-за чего происходит нарушение активного транспорта электролитов в экзогенных железах. Есть указание на то, что развитие муковисцидоза обусловлено не одним, а двумя патологическими генами. Поэтому, тип заболевания следует считать аутосомно-доминантным, но проявляется он у двойных гетерозигот.

Большинство ученых муковисцидоз считают аутосомно-рецессивным заболеванием.

Имеются сообщения о том, что больные муковисцидозом стерильны, так как у мужчин нарушено развитие семявыводящих протоков или произошла обструкция их, а женщины стерильны из-за особенностей слизи шейного канала матки.

У гетерозигот отмечается метахромазия фиброблас-

тов и лейкоцитов периферической крови, которая еще более выражена у гомозигот.

Панкреатическая недостаточность в сочетании с дисфункцией костного мозга (синдром Швахмана). Панкреатическая недостаточность обычно сочетается с недостаточностью форменных элементов крови (панцитопенией). Со стороны органов дыхания осложнений не наблюдается, содержание электролитов в поте нормальное. Наследуется аутосомно-рецессивно.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Почки — это орган, в котором происходит не только фильтрация плазмы и реабсорбция отдельных веществ из провизорной мочи, но и секреция ряда веществ. Поэтому заболевания почек, в том числе и наследственные, представляют большую группу. Механизмы их развития раскрыты в последние годы в основном благодаря успехам биохимии.

Рассмотрим группу наследственных заболеваний.

Наследственный хронический нефрит с глухотой и зрительными расстройствами (синдром Альпорта). Клинически синдром Альпорта характеризуется гломеруло-нефритом, склонностью к инфекционным заболеваниям дыхательных путей. Часто сопровождается глухотой из-за атрофии клеток спирального ганглия. Реже сочетается с катарактой, миопией и полиневритом. Описаны стертые формы синдрома Альпорта, который проявляется только глухотой, но у таких больных могут рождаться дети с полным комплектом признаков синдрома Альпорта. М. С. Игнатова и др. (1975) подчеркивают, что диагностике синдрома помогает аудиометрическое исследование, при котором обнаруживаются симптомы поражения звуковоспринимающего аппарата. При биопсии почек нередко обнаруживаются пенные клетки, представляющие микрофаги, наполненные жиром.

При гистохимическом исследовании в них определяются холестерин, нейтральные жиры и фосфолипиды, что дает основание считать синдром Альпорта липидозом. Это доминантное заболевание, сцепленное с полом. Ген, определяющий заболевание, локализован в гомологичных частях X- и Y-хромосом. Женщины болеют реже мужчин и болезнь у них протекает в более легкой форме.

Поликистоз почек. Это гетерогенное заболевание. Описаны аутосомно-рецессивные формы, которые встречаются в детском возрасте, и аутосомно-доминантные, развивающиеся во взрослом периоде жизни. В детском возрасте заболевание протекает значительно тяжелее, чем во взрослом, и часто приводит к летальному исходу в ранние сроки заболевания. Клинически поликистоз проявляется альбуминурией, гематурией, повышенном артериальном давлении, сердечно-сосудистыми расстройствами и уремией. Рентгенологически иногда можно определить увеличение почки и неровность ее краев. Нередко поликистоз клинически при жизни не определяется и обнаруживается только при патологоанатомическом вскрытии. Кисты образуются в канальцах, связывающих гломерулу с почечной лоханкой. Сосуды в такой почке склерозированы, паренхима ее уменьшена и замещена фиброзной тканью.

Получена экспериментальная модель поликистоза на крысах при вскармливании их дифениламином. На этом основании высказывается предположение, что поликистоз у взрослых обусловлен врожденным дефектом обмена, из-за чего накапливаются нейротоксические вещества, повреждающие почки.

Врожденный нефроз. Описаны семейные случаи врожденного нефроза с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание развивается в первые месяцы жизни. Клинически проявляется альбуминурией, отеками, гипоальбуминемией, гиперглобулинемией и гиперлипемией. При гистологическом исследовании таких почек в них обнаруживается кистозное расширение проксимальных отделов почечных канальцев.

В семьях больных врожденным нефрозом отмечена большая частота аллергических заболеваний, на основании чего высказывается предположение об иммунной природе процесса, который обусловлен генетической несовместимостью тканей плода и матери. У больных с врожденным нефрозом иммунофлюоресцентным методом выявлены материнские и фетальные антитела к почечной ткани. Лоскут кожи больного ребенка, пересаженный его матери, отторгается быстрее, чем такой же лоскут кожи здорового ребенка, пересаженный его здоровой матери.

Тубулопатии (нарушение функции почечных канальцев). В почечных канальцах различают проксимальный и

дистальный отделы, петлю Генле и собирательные канальцы. Функция этих отделов различна. Если в проксимальных отделах в основном происходит реабсорбция электролитов, глюкозы, аминокислот, белка, мочевой кислоты, фосфатов, витамина С и др., то в дистальных и в начале собирательных — реабсорбция воды, регулируемая антидиуретическим гормоном гипоталамуса (А. Хорст, 1967).

Рассмотрим наследственные нарушения функций проксимальных и дистальных отделов канальцев отдельно.

Нарушение функций проксимального отдела почечных канальцев

Цистинурия. У больных нарушена реабсорбция цистеина, а также лизина, орнитина. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, у гетерозигот может не сопровождаться субъективными расстройствами. У гомозигот часто образуются почечные цистиновые камни. Лицам, страдающим цистинурией, необходимо назначать щелочную диету, ограничивать пищевые продукты, содержащие метионин.

Глицинурия. При глицинурии часто образуются почечные камни, от наличия которых и зависит клиническая картина. Это редкое заболевание. Наследуется аутосомно-доминантно.

Болезнь Гартнуа. У больных нарушена реабсорбция ряда аминокислот, что проявляется массивной аминокацидурией. Отмечаются сухость и шелушение кожи, появление красной сыпи и волдырей. Иногда наблюдаются симптомы поражения мозжечка. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Отмечен терапевтический эффект от применения никотинамида.

Синдром Фанкони. Различают несколько вариантов этого синдрома. При одном из них нарушена реабсорбция фосфатов и аминокислот: цистеина, лизина, аргинина и орнитина, а также глюкозы. Указанные вещества выделяются с мочой. Клинически проявляется в виде витамин-D-резистентного рахита. М. С. Игнатова и др. (1975) считают, что при этом заболевании происходит нарушение цикла Кребса. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

Отмечен и другой вариант витамин-D-резистентного рахита, наследование которого доминантное, сцеплен-

ное с полом. Заболевание обусловлено гипофосфатемией.

Почечная глюкозурия. У больных нарушена реабсорбция глюкозы, а другие углеводы абсорбируются нормально. Гипергликемии не наблюдаются. При сахарной нагрузке кривая носит плоский характер, так как глюкоза не задерживается в организме, а уносится с провизорной мочой. Другие ингредиенты провизорной мочи реабсорбируются нормально. Заболевание протекает не тяжело, наследуется аутосомно-доминантно.

Цереброокулоренальная дистрофия Лове. Как и при синдроме Фанкони, у больных нарушена реабсорбция фосфатов, аминокислот и глюкозы. У детей отмечаются задержка роста, умственное недоразвитие, повышение температуры тела, гидрофтальм, изменения хрусталика, рахит. Это аутосомно-рецессивное заболевание, сцепленное с полом. Болеют дети мужского пола.

Нарушение функции дистальных отделов канальцев

Почечный канальцевый ацидоз. Больные неспособны вырабатывать мочевую кислоту, нарушены образование аммиака и реабсорбция бикарбонатов, вследствие чего моча кислой реакции. Окончательно тип наследования не установлен (предполагается аутосомно-доминантный).

Нефрогенный несахарный диабет. При этом заболевании дистальные отделы почечных канальцев и петля Генле не реагируют на антидиуретический гормон гипоталамуса. В них не происходит реабсорбция воды. Больные много пьют, испытывают постоянную жажду, выделяют много мочи. Повышенная потеря воды сопровождается натриемией. Происходят атония мочевого пузыря, гидронефроз. У больных отмечается умственное недоразвитие. Это рецессивное заболевание, сцепленное с полом. Болеют мальчики.

Почечнокаменная болезнь. Это сборная группа заболеваний. Камни почек образуются при ряде аминокислотурий, почечном канальцевом ацидозе, алькаптонурии, подагре, гиперпаратиреодизме и др. Анализ семейных случаев оксалатного нефролитиаза подтверждает наследственную природу склонности к заболеванию, которая носит полигенный характер. Маркерами оксалатного нефролитиаза являются наличие в моче этаноламина и фосфоэтаноламина.

А. Хорст (1967) считает, что причиной образования первичных камней почек является выделение с мочой мукопротеидов или мукополисахаридов, которые образуют центры формирования камней. Синтез указанных соединений, по-видимому, наследственно обусловленный.

Кроме перечисленных генных наследственных заболеваний почки часто поражаются при ряде хромосомных болезней. Так, при трисомии 13 (синдроме Патау) отмечаются гидронефроз и поликистоз, при синдроме Эдвардса (трисомии хромосом группы E) — удвоение или подковообразная почка, при трисомии по 21-й хромосоме (болезнь Дауна) — гипоплазия почек, при синдроме Шерешевского—Тернера (X0) — удвоение мочеточника, ротация почки, стеноз уретры, при делеции короткого плеча 4-й хромосомы (4p—) — подковообразная почка или удвоение почек.

Тяжелые заболевания внутренних органов наблюдаются при уродствах, обусловленных разнообразными поломками хромосом, а также мутациями различных генов, описанных в руководстве по тератологии под ред. Г. И. Лазюка (1979). Однако дети при этих уродствах в большинстве случаев нежизнеспособны, поэтому здесь мы их рассматривать не будем.

Глава 16

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА КРАСЯЩИХ ПИГМЕНТОВ КРОВИ

Красящим пигментом крови является гемоглобин. Он состоит из белковой части — глобина и небелковой части — гема. При нарушении нормальной структуры глобина возникают различные гемоглобинопатии, о которых было сказано во 2-й главе. Гем — это соединение двухвалентного иона железа с порфирином. Порфирин представляет собой соединение четырех пиррольных колец в замкнутую структуру через метиновые группы. Производные порфиринов присутствуют в различных ферментах (цитохромы, каталаза, пероксидаза). В зеленых растениях соединение порфирина с ионом магния образует хлорофилл.

Различают несколько порфиринов, в зависимости от состава боковых цепей, связанных с пиррольными коль-

цами порфирина. Наибольшее распространение имеет протопорфирин. Боковыми цепями его являются метильные и винильные группы.

В норме при разрушении эритроцитов вышедший из них гемоглобин расщепляется до глобина, железосодержащего пигмента гемосидерина и не содержащего железа пигмента — гематоидина. Дальнейший их обмен происходит независимо. Глобин гидролизуется до аминокислот, а гем в конечном итоге превращается в желчные пигменты. Железо подвергается окислению и используется организмом в виде ферритина. Другие гемосодержащие белки (миоглобин, каталаза, пероксидаза, цитохромы) разрушаются аналогично.

Синтез порфиринов происходит из глицина через аминолевуленовую кислоту. Вначале образуется порфобилиноген. Затем он превращается в уропорфириноген I и III. При блокаде одного из этих звеньев возникает порфирия. В человеческом организме порфирин синтезируется в костном мозгу в незначительном количестве. Большинство порфиринов у человека имеет экзогенное происхождение. Они поступают с пищей (гемоглобин и миоглобин мяса, хлорофилл зеленых растений).

Обмен порфиринов происходит в основном в печени. Это многостадийный процесс, в нем участвуют многие ферменты. В зависимости от того, где нарушен обмен порфиринов — в костном мозге или в печени, — различают две формы врожденной порфирии: эритропоэтическую и печеночную. При блокаде превращения порфобилиногена в уропорфириноген наблюдается эритропоэтическая форма порфирии. В норме из уропорфириногена III образуется протопорфирин III, который, соединяясь с ионом двухвалентного железа, образует гем. При блокаде этого соединения гем не образуется. В организме накапливается протопорфирин III. Возникает смешанная или поздняя кожная форма порфирии.

Порфирин оказывает токсическое влияние на гладкую мускулатуру сосудов и кишечника, вызывая спазмы, а также токсическое влияние на центральную нервную систему, индуцируя тяжелые дегенеративные изменения в ней.

К эритропоэтической форме порфирии относится **врожденная порфирия (болезнь Гюнтера)**. Заболевание проявляется повышенной чувствительностью кожи к солнечному облучению, отложением уропорфирина в кос-

тях, зубах и избыточным выделением его с мочой (красная моча). В костном мозге таких больных обнаруживаются интенсивно флюоресцирующие эритроциты. Из-за нарушения образования гемоглобина у больных развивается анемия. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

Врожденная печеночная порфирия проявляется в двух формах: острая прерывистая и кожная. Острая прерывистая порфирия проявляется приступами болей в животе, нервно-психическими расстройствами: парезами и параличами без поражения кожи. Кожная порфирия, в свою очередь, проявляется двумя формами: поздней кожной порфирией и смешанной порфирией. Поздняя кожная порфирия наблюдается в период полового созревания. Характеризуется фоточувствительностью кожи и появлением красной мочи. Наследуется аутосомно-доминантно.

При смешанной форме порфирии у больных отмечаются приступы болей в животе, неврологические расстройства и повышенная фоточувствительность кожи. В плазме крови обнаруживаются флюоресцирующие порфирины. Первые признаки порфирии иногда выявляются после отравления солями свинца, гидразином, изоникотиновой кислотой и гексахлорбензином (противогрибковый препарат).

При нарушении обмена железосодержащего пигмента гемосидерина, в котором железо 3-валентное, у больных возникает гемохроматоз. Гемосидерин накапливается в тканях внутренних органов и в коже. Во внутренних органах он накапливается в основном в печени, вызывая цирроз поджелудочной железы. У больных нарушается инкреторная функция ее, что приводит к диабету. Из-за буро-красного цвета кожи, т. е. бронзового, диабет называется бронзовым. Наследуется аутосомно-доминантно. Болеют преимущественно мужчины в возрасте 25—60 лет. У женщин заболевание встречается реже и протекает легко, так как у них во время менструации происходит периодическое удаление избытка железа.

Не содержащий железа пигмент гематондин превращается в билирубин. Свободный билирубин попадает в кровоток, откуда захватывается клетками печени, где происходит его соединение с глюкуроновой кислотой с помощью фермента глюкуронилтрансферазы. Свободный билирубин в воде нерастворим, и его можно опре-

делить в сыворотке крови непрямой реакцией Гиманс ван ден Берга. Билирубин в соединении с глюкуроновой кислотой в воде растворим и его можно определить прямой реакцией. Билирубинглюкуронид выделяется с желчью в кишечник, где превращается в уробилиноген и уробилин. Повышенное содержание билирубина в сыворотке крови проявляется желтухой.

При наследственных пигментных гепатозах (желтухах) нарушен процесс соединения билирубина с глюкуроновой кислотой из-за дефекта фермента глюкуронилтрансферазы или из-за нарушения выделения из печени билирубинглюкуронида. Это доброкачественные заболевания, которые обычно больных не беспокоят, а поэтому при жизни они диагностируются значительно реже, чем встречаются на самом деле. По данным А. Ф. Блюгера и Э. Э. Крупниковой (1975), в мировой литературе описано по несколько десятков и даже сотен каждой из форм заболевания.

Выделяется 4 формы наследственных пигментных гепатозов — в зависимости от тяжести течения заболевания и от того, какой билирубин (свободный или связанный) определяется в сыворотке крови.

Синдром (болезнь) Жильбера. Это доброкачественная семейная негемолитическая желтуха. Выявляется в юношеском возрасте. Клинически проявляется светло-желтой окраской кожи, особенно кистей и стоп, без желтушности склер. У таких лиц легко возникает пигментация кожи под влиянием солнечных лучей, тепла, физических и химических раздражителей. У них часты пигментные и сосудистые невусы, ксантелазмы и гиперпигментация вокруг глаз. Эти больные повышено чувствительны к холоду и алкоголю, склонны к брадикардии, гипертермии, мигреням, алиментарной глюкозурии, ортостатической и перемежающейся альбуминурии. У них часты диспепсические расстройства. Позже отмечается увеличение печени и реже — селезенки. Болезнь обычно диагностируется случайно, так как больные субъективные жалобы предъявляют редко.

Описаны случаи манифестации заболевания после перенесенного гепатита — постгепатический синдром Жильбера. Однако патогенез их один — недостаточность печеночной глюкуронилтрансферазы, вследствие чего билирубин недостаточно связывается с глюкуроновой кислотой, а поэтому плохо выводится из организма, так как

свободный билирубин нерастворим в жидкостях организма. В крови этих больных отмечается повышенное количество свободного, непрямого билирубина. Он накапливается в печени, вызывая гепатоз. В течении заболевания нередко отмечаются ремиссии. Но при длительном течении может развиться гепатит. Поэтому эти больные должны находиться на диспансерном учете и периодически принимать люминал в небольших дозах (0,03×6 раз в день) на протяжении 1—1,5 месяца с перерывами. Люминал стимулирует синтез глюкуронилтрансферазы в лизосомах печени. Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный.

Синдром Кринглера — Наджара. Это более тяжелая форма заболевания, при которой фактически в клетках печени полностью отсутствует фермент глюкуронилтрансфераза. Наследуется также аутосомно-рецессивно. У гомозигот заболевание проявляется с первых дней после рождения. Одновременно с прогрессирующей желтухой у больных наблюдается повреждение головного мозга, особенно подкорковых ядер (ядерная желтуха) и гипоталамуса, т. е. развивается энцефалопатия, от чего эти больные вскоре и погибают. В сыворотке крови определяется свободный (непрямой) билирубин. Растворимый билирубин не образуется, а поэтому у них ахиличный стул.

Так как у больных почти полностью отсутствует глюкуронилтрансфераза, то дача люминала терапевтического эффекта не приносит. Таких детей следует облучать лампами дневного света, солнечным светом, кварцем, от чего билирубин превращается в менее токсические продукты, а также производить им обменные переливания крови.

Синдром Дубина — Джонсона. Это тоже относительно доброкачественное заболевание, при котором связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени происходит в достаточном количестве, однако не выделяется затем из печени в достаточном количестве и накапливается в ней. В крови больных определяется повышенное содержание связанного и в меньшей степени — свободного билирубина.

Больные жалуются на боли в животе, диспепсические расстройства, отвращение к жирам и алкогольным напиткам, кожный зуд, повышенную утомляемость. Желтушность кожных покровов выражена резко и с неоди-

наковой интенсивностью. В период выраженной желтушности отмечаются светлый кал, темная моча, билирубинурия и уробилинурия. Наследуется аутосомно-доминантно. Чаще болеют лица мужского пола. Диагноз устанавливается на основании пункционной биопсии печени. В гепатоцитах накапливаются крупные гранулы пигмента. Макроскопически печень темного цвета. При жизни она увеличена. Реже увеличена и селезенка. У них отмечается склонность к образованию желчных камней. Описаны и безжелтушные формы заболевания, которые можно диагностировать на основании биопсии печени.

Синдром Ротора. Это как бы легкий вариант синдрома Дубина—Джонсона. Симптомы заболевания выражены не постоянно, а появляются периодически и протекают более мягко. Наследуется аутосомно-доминантно. Клинически проявляется периодически наступающей желтушностью кожных покровов и склер, незначительным увеличением печени. В период обострения отмечается выделение темной мочи и билирубинурия. В сыворотке крови определяется повышенное количество билирубина, в основном связанной фракции (прямой). При пункционной биопсии печени в гепатоцитах определяется отложение пигмента, так как билирубинглюкуронид не выделяется в достаточном количестве из печеночных клеток.

Глава 17

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

Известно семь основных желез внутренней секреции (гипофиз, щитовидная железа, околощитовидные железы, надпочечники, яичники, яички и островковый аппарат поджелудочной железы), которые секретируют не менее 20 различных гормонов. Между эндокринными железами существует определенная взаимосвязь. Гипофиз оказывает стимулирующее влияние на остальные железы, выделяя соответствующие тропные гормоны, которые стимулируют выработку и выделение соответствующих гормонов в периферических эндокринных железах. Выработка гипофизом тропных гормонов стимулируется факторами высвобождения (рилизинг-факторы), которые

образуются в гипоталамусе. На гипоталамус по типу обратной связи оказывают тормозное влияние гормоны, вырабатываемые в периферических эндокринных железах. Таким образом, нарушение выделения гормонов соответствующими железами может быть обусловлено как патологией самой эндокринной железы, так и патологией гипофиза или гипоталамуса. Гормональная недостаточность может возникать также при усиленном разрушении их в тканях или вследствие отсутствия гормональных рецепторов в клетках соответствующих тканей на периферии.

НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА

В гипофизе различают переднюю часть (аденогипофиз), в которой вырабатываются указанные выше тропные гормоны, и заднюю (нейрогипофиз), в которой депонируются гормоны, вырабатываемые ядрами гипоталамуса. Нарушение выработки гормона в передней доле гипофиза сопровождается различными эндокринными нарушениями.

При дефиците соматотропного гормона (гормона роста) возникает гипофизарная карликовость. Описано несколько типов гипофизарной карликовости (Е. Ф. Давиденкова и И. С. Либерман, 1975).

В одних случаях нарушена выработка только одного соматотропного гормона, а другие гормоны выделяются в достаточном количестве (сексуальный тип). В других — соматотропный гормон выделяется в достаточном количестве, но молекула его изменена. В третьих — нарушена выработка всех гормонов передней доли (асексуальный тип, ателноз). При гипофизарной карликовости пропорции тела сохранены, человек как бы уменьшен в размерах (нанизм), в отличие от непропорциональной карликовости при дефиците гормона щитовидной железы (кретинизм). Все типы гипофизарной карликовости наследуются аутосомно-рецессивно.

При избыточном выделении гормона роста в детском возрасте возникает **гигантизм**, а при избыточном выделении его во взрослом периоде — **акромегалия**. Акромегалия может быть обусловлена гиперфункцией передней доли гипофиза, избыточным выделением ризилинг-фактора гипоталамусом, а также повышенной чувствитель-

ностью тканей к влиянию гормона роста. Изучение семейных случаев заболевания акромегалией подтверждает наследственную природу заболевания. Однако тип наследования окончательно не установлен.

Несахарный диабет. Обусловлен недостаточным выделением вазопрессина, гормона, который вырабатывается в передних ядрах гипоталамуса (супраоптическое и паравентрикулярное) и депонируется в задней доле гипофиза. Вазопрессин способствует обратному всасыванию воды из провизорной мочи в дистальных отделах почечных канальцев. При дефиците этого гормона не происходит концентрации мочи. Больной выпивает много жидкости и выделяет много неконцентрированной мочи. Сахара в моче нет. Эти больные поддаются лечению вазопрессинном или питунтрином (экстрактом задней доли гипофиза), в отличие от почечного диабета, который клинически протекает так же, как и несахарный диабет, но эти больные не реагируют на вазопрессин.

Несахарный диабет — это гетерогенное заболевание. Описаны аутосомно-рецессивные и сцепленные с полом формы заболевания.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В щитовидной железе образуются йодсодержащие гормоны: тироксин и трийодтироксин, оказывающие большое влияние на основной обмен в организме. Нарушение синтеза указанных гормонов приводит к развитию гипотиреоза. Недостаточное выделение тиреоидных гормонов приводит к избыточному выделению рилизинг-гормона гипоталамуса, и как следствие этого — к избыточному выделению тиреотропного гормона гипофиза. Последний способствует гиперплазии щитовидной железы как компенсаторной реакции и развитию зоба. Выделяют несколько заболеваний, обусловленных нарушением функции щитовидной железы.

Семейный зоб. Это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Гетерозиготы, особенно женщины, также склонны к развитию зоба. У них часто развиваются различные формы нетоксического зоба. Мужчины, страдающие синдромом Кляйнфельтера, также склонны к развитию нетоксического зоба.

Незобный кретинизм. Из-за недостаточного образования гормонов щитовидной железы в эмбриональном периоде (из-за ее атрофии) развивается особый вид карликовости (кретинизм). У больных укорочены и уменьшены конечности при нормальных размерах туловища и головы. Предполагается, что в этих случаях щитовидная железа эмбриона разрушается материнскими антителами против щитовидной железы. Незобный кретинизм развивается при третьей и большей по счету беременности в возрасте матери за 30 лет. Известно, что с возрастом матери концентрация антител к белкам щитовидной железы нарастает. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

Эндемический зоб и эндемический кретинизм. Он развивается у лиц, проживающих в местностях с пониженной концентрацией йода в почве, однако в отдельных семьях он встречается чаще, чем в популяции, что свидетельствует о роли наследственности в его возникновении.

Тиреоидит Хашимото. Это аутоиммунное заболевание. В крови больных обнаружены антитела к тиреоглобулину, а также аномальный йодпротенн, появление которого обусловлено дефектом базальных мембран клеток щитовидной железы. В генетическом отношении это скорее всего не однородное заболевание, а группа близкородственных заболеваний.

Первичная микседема. Обусловлена недостаточным выделением тиреоглобулина (тиреоидит Хашимото, далеко зашедшие стадии эндемического зоба или недостаточное выделение тиреотропного гормона гипофиза). Наследуется аутосомно-рецессивно.

Тиреотоксикоз. Гиперфункция щитовидной железы без ее увеличения. Большинство авторов считают его наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования с неполной пенетрантностью и относительной ограниченностью женским полом.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Они проявляются как гиперфункцией, так и гипофункцией железы.

Первичный гиперпаратиреоз. Может развиваться при опухоли паращитовидных желез или как проявление защитной реакции при гипокальциемии из-за почечной не-

достаточности. Анализ многих случаев заболевания, в том числе и на почве опухолей паращитовидных желез, подтверждает аутосомно-доминантный тип наследования.

Гипопаратиреоз. Наблюдается изолированный гипопаратиреоз, а также в сочетании с врожденной недостаточностью загрудинной железы. Изолированный гипопаратиреоз обусловлен склонностью к образованию антител против паратгормона, которая наследуется аутосомно-рецессивно.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Они проявляются как гиперпродукцией гормонов, так и недостаточностью их выделения. Гиперпродукция гормонов надпочечников проявляется **адреногенитальным синдромом**. При нем выделяется избыточное количество андрогенов. У мужчин он проявляется преждевременным половым созреванием, а у женщин — ложным гермафродитизмом. Реже при адреногенитальном синдроме выделяется избыточное количество эстрогенов. У женщин это вызывает маскулинизацию, а у мужчин — феминизацию.

При адреногенитальном синдроме в надпочечниках не образуется гидрокортизон (антагонист кортикотропного гормона гипофиза). Вследствие этого выделяется избыточное количество АКТГ, который стимулирует кору надпочечников к выделению избыточного количества гормонов, синтезирующихся на стадии, предшествующей блокированной реакции. В зависимости от биохимического дефекта в цепи ферментативных превращений выделяется несколько вариантов данного синдрома. Наследуются они аутосомно-рецессивно.

Недостаточное выделение гормонов надпочечников проявляется **болезнью Аддисона**. В настоящее время общепризнанным считается, что это аутоиммунное заболевание, а склонность к развитию аутоиммунных заболеваний определяется генетически. Клинически заболевание проявляется общей слабостью больных, потерей веса, понижением артериального давления, нарушением функции желудочно-кишечного тракта и гиперпигментацией кожных покровов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Основным наследственным заболеванием половых желез является **синдром тестикулярной феминизации**, которым страдают мужчины. Фенотипически это женщины, но их картиотип 46, XY. Наружные половые органы у них женские, но есть и тестикулы в виде рудиментов, расположенные в половых губах. Концентрация андрогенов и эстрогенов у этих больных нормальная, но, по-видимому, снижена чувствительность периферических тканей к влиянию андрогенов. Однако на введение экзогенных половых гормонов больные реагируют положительно, симптомы заболевания уменьшаются. Наследуется заболевание аутосомно-рецессивно.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нарушение эндокринной функции поджелудочной железы проявляется сахарным диабетом. Изучению генетических факторов в развитии **сахарного диабета** посвящена огромная литература как отечественных, так и зарубежных авторов. Голландский ученый Мимура (1976) провел обследование 557 близнецов (188 МЗ и 264 ДЗ) и установил конкордантность по сахарному диабету у МБ — 55,8 %, а у ДБ — 13,8 %, что несомненно подтверждает наследственную природу предрасположенности к развитию сахарного диабета.

В настоящее время выделяются две формы диабета — *юношеский, инсулинозависимый, и диабет взрослых, инсулинонезависимый*, обусловленный влиянием контринсулярных гормонов и других веществ. На проявление диабета оказывают влияние факторы внешней среды, избыточное употребление белков и жиров, психические травмы, а также медикаментозные препараты (кортикостероиды, гипотензивные и мочегонные при длительном их употреблении). Выявлена корреляция между диабетом и антигеном А эритроцитов крови системы АВ0. Диабетом чаще болеют лица А и АВ групп крови, а также антигенами А-8, В-8, В-15 системы HLA.

Диабет взрослых — это полигенное заболевание. По данным японских ученых Янагоса и Тосиюки и др. (1979), он обусловлен не менее как пятью генами. Юношеский

диабет, в свою очередь, неоднородное заболевание. В одних случаях он обусловлен вирусным поражением β -клеток поджелудочной железы (вирус краснухи, паротита, коксаки, гепатита). В других случаях это аутоиммунное заболевание, а в третьих случаях является комбинированным из-за сочетания этих двух факторов. Склонность к этому диабету определяется генетически и зависит от наличия антигенов гистосовместимости В-8, ДР-3, В-15.

Предрасположенность к инсулинрезистентному диабету можно выявить реакцией этих лиц на прием алкоголя и хлорбромида. Она заключается в покраснении и повышении температуры кожи лица.

Глава 18

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Все форменные элементы крови происходят из стволовой кроветворной клетки костного мозга. Стволовые клетки в дальнейшем дифференцируются на клетки — предшественницы лимфопоэза и клетки — предшественницы миелопоэза. Из предшественниц лимфопоэза образуются плазмочиты: В-лимфоциты и Т-лимфоциты. Из предшественниц миелопоэза образуются клетки эритроидного, миелобластического и мегакариобластического ряда. Из миелобластов образуются все группы лейкоцитов (базофилы, нейтрофилы, эозинофилы). Из мегакариобластов путем дальнейшего созревания образуются тромбоциты.

При различных экзогенных вредностях может происходить нарушение нормального созревания того или иного ряда клеток, нескольких рядов или даже стволовых клеток. Кроме приобретенных заболеваний системы крови наблюдаются и наследственные заболевания, обусловленные дефектом генов, ответственных за образование и нормальное функционирование клеток крови.

Дефекты клеток лимфоидного ряда сопровождаются рядом иммунодефицитных состояний, которые рассматриваются в специальной главе.

Здесь мы рассмотрим наследственные заболевания, обусловленные дефектом клеток эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного ряда.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФЕКТОМ КЛЕТОК ЭРИТРОЦИТАРНОГО РЯДА

Под анемией понимается уменьшение количества эритроцитов или гемоглобина внутри эритроцита. Наследственные анемии обусловлены нарушением эритропоэза или образования гемоглобина. Различают несколько наследственных анемий. Рассмотрим наиболее часто встречающиеся и наиболее изученные.

Железонасыщенные (сидерохристические) анемии. При них железо не используется костным мозгом для образования гемоглобина.

Гемоглобин представляет собой соединение гема с глобином. Гем образуется путем соединения иона железа Fe^{2+} с протопорфирином. Образование протопорфирина — сложный ферментативный процесс. Нарушение образования протопорфирина приводит к избытку железа в сыворотке крови и уменьшению его в эритроцитах. Гены, регулирующие протопорфириновый обмен, локализованы в X-хромосоме. Поэтому этой формой анемии болеют лица мужского пола. В генетическом плане заболевание является неоднородным. Различают пиридоксинзависимые и пиридоксинрезистентные формы, когда пиридоксин (витамин B_6) не оказывает терапевтического эффекта.

Заболевание проявляется уже при рождении. Эти дети бледны, сонливы, у них снижен цветной показатель крови до 0,8 (гипохромная анемия). В сыворотке крови увеличено содержание железа, а в пунктате костного мозга — сидеробластоз. Железо откладывается во внутренних органах, яичниках, что является причиной развития в дальнейшем сахарного диабета, цирроза печени, евнухоидизма. К. М. Зубарева (1979) указывает, что при пиридоксинзависимой форме наблюдается терапевтический эффект от применения витамина B_6 в сочетании с аскорбиновой кислотой, а также от назначения комплексона десферала, способствующего выведению железа из организма. При пиридоксинрезистентной форме прогноз плохой.

Мегалобластические анемии. При этих анемиях происходит нарушение нормального созревания эритроцитов и в периферической крови появляются незрелые формы. Сюда относятся две формы анемий: Аддисона — Бирмера анемия, обусловленная дефицитом витамина

V_{12} , и анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты. Наследуются они аутосомно-рецессивно.

Анемия Аддисона — Бирмера обусловлена тем, что витамин V_{12} , поступающий с пищей, не всасывается в кишечнике из-за дефекта внутреннего фактора — фактора Кастла (гастроукопротенна), вырабатываемого пилорической частью желудка. Витамин V_{12} в форме метилкобаламина и дезоксиаденозилкобаламина является коферментом двух ферментов. Дефицит метилкобаламина является причиной того, что у больных нарушается деление и созревание клеток эритроцитарного ряда. Они (нормобласты) растут, не утрачивая ядра. Их размер больше, чем у зрелых эритроцитов. Они содержат больше гемоглобина. Из-за дефицита дезоксиаденозилкобаламина нарушаются обмен жирных кислот, переход метилмалоновой кислоты в янтарную. Метилмалоновая кислота является токсичной для нервной ткани, что приводит к развитию нейроанемического синдрома, и прежде всего поражению задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз).

Клиника анемии Аддисона — Бирмера состоит из желудочно-кишечных расстройств, анемии и поражения нервной системы. Желудочно-кишечные расстройства проявляются лаковым языком (гюнтеровский глоссит), гистаминоустойчивой ахиллей, поносами, исхуданием. Анемия носит гиперхромный характер, так как незрелые эритроциты содержат гемоглобина больше, чем зрелые. Цветной показатель выше 1,0. Поражение нервной системы могут быть разных ее отделов — центрального и периферического. Чаще всего развивается фуникулярный миелоз, реже — полиневропатия. При уменьшении количества эритроцитов до 1 млн. может развиваться пернициозная кома, от чего больные погибают (пернициозная — опасная, губельная).

Лечение этой анемии состоит в постоянном парентеральном введении витамина V_{12} по 100—200 мг ежедневно.

Анемии при дефиците фолиевой кислоты — это тоже гиперхромные анемии. При них нарушено созревание эритроцитов, отмечаются желудочно-кишечные расстройства, но поражения нервной системы не наблюдается.

Реже встречается витамин V_{12} — **ахрестическая анемия**. При этой анемии желудочная секреция не нарушена. Не наблюдается изменений со стороны нервной системы, так как синтез дезоксиаденозилкобаламина не нарушен.

Нарушен синтез метилкобаламина. Костный мозг не в состоянии усваивать витамин В₁₂. Это проявляется анемией. Заболевание протекает очень тяжело. Дети живут не более 1—2 лет.

АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПОВЫШЕННЫМ РАЗРУШЕНИЕМ ЭРИТРОЦИТОВ (ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ)

Усиленный гемолиз эритроцитов может быть обусловлен неполноценностью структуры мембран эритроцитов (эритроцитопатии), недостаточным содержанием ферментов эритроцитов (ферментопатии) и неправильным строением молекулы гемоглобина (гемоглобинопатии). Рассмотрим наиболее часто встречающиеся из них.

Наследственная микросфероцитарная анемия (болезнь Минковского — Шоффара). Наследуется аутосомно-доминантно. При этой анемии эритроциты уменьшены в размере и не двояковогнутые, а сферической формы. При прохождении таких эритроцитов по узким капиллярам, особенно капиллярам селезенки, они не в состоянии менять свою форму, теряют оболочку и гемолизуются. Такие эритроциты недолговечны, у них понижена осмотическая резистентность.

Заболевание начинается в детском возрасте и проявляется анемией и желтушностью, интенсивность которых периодически усиливается. Из-за повышенного гемолиза у больного увеличено содержание билирубина, стул и моча интенсивно окрашены.

Наряду с анемией и желтушностью у детей отмечают различные костные дефекты: башенный череп, седловидный нос, а также трофические язвы голеней, образование желчных камней, спленомегалия. Нередко наблюдаются гемолитические кризы.

Описаны случаи более легкого течения заболевания, при которых основным симптомом является желтушность больных (форма Шоффара), когда больные более желтушные, чем здоровые.

Анемии, обусловленные дефектом ферментных систем эритроцитов (ферментопатии). Наиболее распространенной ферментопатией является дефект фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Из-за дефекта указанного фермента нарушен пентозофосфатный цикл, т. е. аэробный путь глюкозы в эритроцитах. Это приводит к нарушению восстановления никотина-мидаденин-

динуклеотидфосфата (НАДФ) и образованию активного водорода, идущего на восстановление глутатиона. Глутатион защищает мембрану эритроцитов от окислителей. При его дефиците происходит быстрый гемолиз эритроцитов.

Описано несколько вариантов дефектных Г6ФДГ, но наиболее часто встречающимися и хорошо изученными являются 2 формы: *африканская А форма* и *среднеазиатская (кавказская) Б форма*. При Среднеазиатской Б форме не только снижена активность фермента, но и уменьшено его количество. Эта форма протекает более тяжело. При африканской форме гемолиз эритроцитов протекает не так выражено, часто наступает самоограничение гемолиза, так как при высоком гемолизе в кровь поступают ретикулоциты, а они содержат количество фермента, достаточное для прекращения гемолиза.

Ген, определяющий структуру Г6ФДГ, находится в Х-хромосоме. Поэтому этой анемией болеют лица мужского пола. Как и при микросфероцитозе, заболевание начинается в детском возрасте. Эта анемия распространена среди жителей побережья Средиземного моря и в Азербайджане.

Предполагается, что этот дефектный ген имеет каждый двадцатый житель нашей планеты в гетерозиготном состоянии. В легких случаях заболевание может долго не проявляться, и лишь прием некоторых лекарственных препаратов (примахин при лечении малярии, сульфаниламидные препараты, салициловая кислота и др.), перенесенные инфекционные заболевания, прием в пищу конских бобов (*Vicia faba*) или вдыхание аромата цветов этого растения провоцирует приступ гемолиза. Поэтому заболевание носит название фавизма.

Гемолиз эритроцитов происходит не сразу после приема указанных препаратов, а через 4—5 дней. У больных возникает желтуха, появляется темная моча, развивается тяжелая анемия, в крови появляются ретикулоциты, в эритроцитах появляются тельца Гейнца. Летальность этих больных очень высокая.

Дефектность фермента Г6ФДГ определяется простой реакцией. К крови исследуемого добавляют ацетилфенилгидразин. Появление в эритроцитах телец Гейнца свидетельствует о дефектности этого фермента.

При лечении больных указанными выше лекарственными препаратами, которые вызывают гемолиз эритро-

цитов, им необходимо назначить ксилит, который является донатором водорода, и рибофлавин, который повышает активность редуктазы глутатиона, т. е. способствует его восстановлению (К. М. Зубарева, 1979).

АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА [ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ]

Белковая часть гемоглобина (глобин) состоит из 4 полипептидных цепей. У взрослого человека глобин состоит из двух α -цепей по 141 аминокислотному остатку в каждой цепи и двух β -цепей по 146 аминокислотных остатков в каждой цепи. Поэтому гемоглобин взрослого человека — гемоглобин А (от английского слова альдультус — взрослый) можно записать HbA (или Hb $\alpha_2\beta_2$). В эмбриональном периоде вместо β -цепей находятся γ -цепи. Поэтому гемоглобин плода (фетальный гемоглобин) можно записать как HbF (или Hb $\alpha_2 \gamma_2$). Во взрослом периоде жизни гемоглобин Г замещается на гемоглобин А. Более редкой формой является гемоглобин A₂, в котором вместо β -цепей находятся δ -цепи. β -, γ - и δ -цепи отличаются по аминокислотному составу и порядку их расположения. Расшифрована молекулярная структура каждой из указанных цепей. У взрослого человека HbA₂ и HbF определяются в небольшом количестве. В основном превалирует HbA. По данным К. М. Зубаревой (1979), гемоглобин взрослого человека состоит из 96 % HbA, 2,5 % HbA₂ и 1,5 % HbF.

Если произойдет замена в той или иной полипептидной цепи одной аминокислоты на другую, то возникает другой вариант гемоглобина. Известно около 200 вариантов аномальных гемоглобинов. Наиболее распространенным аномальным гемоглобином является гемоглобин S, наличие которого является причиной серповидно-клеточной анемии. В гемоглобине А в β -цепи на шестом месте находится остаток глутаминовой кислоты.

Если произойдет замена ее на валин, то возникнет гемоглобин S. Глутаминовая кислота имеет гидрофильную группу, а валин — гидрофобную. Из-за этого меняются свойства гемоглобина. При падении парциального давления кислорода такой гемоглобин становится менее растворимым из-за молекулярной агрегации гемоглобина.

В молекуле серповидно-клеточного гемоглобина происходит соединение α -цепей с аномальными β -цепями

(чего не бывает в гемоглобине А), в результате чего эритроцит приобретает форму серпа. Такие эритроциты повреждают другие эритроциты, вызывая гемолиз. Они склеиваются между собой, вызывая стазы и микротромбозы, которые могут явиться причиной развития инфарктов и тромбозов сосудов головного мозга.

Наследуется аутосомно-рецессивно, однако у гетерозигот отмечаются нерезко выраженные симптомы анемии. Поэтому тип наследования этого заболевания можно назвать промежуточно доминантным или кодоминантным.

Если глютаминовая кислота заменена на валин в обеих β -цепях (гомозиготная форма), то такая форма называется серповидно-клеточной анемией. При гетерозиготности говорят о серповидноклеточности.

Серповидно-клеточная анемия развивается в возрасте 3—4 месяцев, когда происходит замена фетального гемоглобина на гемоглобин взрослого HbA. Такие дети очень слабые, с тонкими конечностями, тяжелой анемией и желтухой. Из-за тромбоза мелких сосудов на коже и слизистых оболочках отмечаются геморрагические высыпания, трофические язвы. Из-за тромбоза внутренних органов развиваются инфаркты. Тромбозы сосудов костей приводят к асептическим некрозам их, искривлениям, переломам, артрозам. В костях черепа отмечаются расширение диплоетических пространств и радиальная исчерченность костей (симптом ежика или волосатого черепа). В мазке крови определяются серповидно-клеточные эритроциты. Такие дети обычно вскоре погибают от инфаркта внутренних органов.

При гетерозиготности (серповидно-клеточность) в обычных условиях анемия не проявляется, но при низком парциальном давлении кислорода (пребывание высоко в горах, полеты в негерметизированных самолетах на больших высотах) могут происходить тромбозы сосудов головного мозга, инфаркты миокарда, от чего эти лица нередко и погибают.

Гетерозигот можно определить путем выявления серповидно-клеточных эритроцитов в условиях гипоксии. Для этого перед взятием крови палец перетягивают жгутом для создания гипоксии. Затем полученную кровь смешивают с восстановителем (метабисульфат натрия), делают мазок и смотрят под микроскопом, где можно выявить серповидно-клеточные эритроциты.

При замене глутаминовой кислоты на шестом месте в β -цепи на лизин возникает гемоглобин С (HbC). В гомозиготном состоянии клиническая картина проявляется так же, как и при серповидно-клеточной анемии. Гетерозиготы клинически не выявляются, но эритроциты таких больных мишеневидные.

Талассемия. При талассемии нарушен синтез одной из цепей гемоглобина (α или β). Чаще отмечается нарушение синтеза β -цепей и вместо них сохраняется синтез γ -или Δ -цепей (HbG или HbA₂). Недостаточный синтез β -цепей приводит к избыточному образованию α -цепей. При этом образуется нестабильный гемоглобин, который преципитирует и выпадает в эритроцитах в виде телец включения. Такие эритроциты быстро разрушаются и гемолизуются.

У гомозигот развивается тяжелая форма анемии — *большая талассемия*, или *болезнь Кули*. У этих больных гемолитическая гипохромная анемия проявляется на первом году жизни. Такие дети резко отстают в физическом и умственном развитии, они бледны, желтушны. При исследовании крови обнаруживаются мишеневидные эритроциты, отмечаются микроциты, анизопойкилоцитоз, базофильная зернистость. Осмотическая резистентность эритроцитов повышена. Полный их гемолиз происходит только в дистиллированной воде. В сыворотке крови резко повышено содержание железа.

У гетерозигот заболевание протекает менее тяжело. У них отмечается гипохромная анемия, не поддающаяся лечению железом. Увеличено содержание железа в сыворотке крови, отмечаются базофильная зернистость и мишеневидность эритроцитов.

При нарушении синтеза α -цепей развивается α -талассемия. Гомозиготы погибают внутриутробно. У гетерозигот анемия протекает очень тяжело. Такие дети долго не живут.

При лечении больных талассемией не следует назначать железо, так как оно ухудшает состояние больных, показано переливание крови, применение витамина группы В, аскорбиновой кислоты.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФЕКТОМ КЛЕТОК ЛЕЙКОЦИТАРНОГО РЯДА

К данным заболеваниям относятся прежде всего лейкозы. Лейкозы — это опухолевые заболевания системы крови. Известно, что при хроническом миелолейкозе отмечается транслокация длинного плеча 21-й хромосомы. Мужчины лейкозами болеют чаще, чем женщины — отношение 3 : 2. В отдельных семьях опухолевые заболевания системы крови встречаются чаще, чем в популяции. Все это указывает на несомненное значение наследственности в возникновении данной группы заболеваний, однако убедительных данных для отнесения их в группу наследственных заболеваний нет.

Глава 19

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Свертываемость крови — сложный ферментативный процесс. В нем участвуют многие плазменные, тканевые и тромбоцитарные факторы, а также ионы кальция. Ферментативную теорию свертываемости крови предложил профессор Юрьевского университета А. А. Шмидт в 1892 г. В последующие годы многие вопросы этой теории были уточнены и дополнены. В настоящее время известно 8 тромбоцитарных и 13 плазменных факторов свертываемости крови. Эти факторы следующие:

I фактор — фибриноген.

II фактор — протромбин.

III фактор — тканевый тромбопластин.

IV фактор — ионы кальция.

V фактор — проакцелерин, тромбоген, лабильный фактор, Ас-глобулин.

VI фактор — акцелерин.

VII фактор — проконвертин, аутопротромбин, стабильный фактор, сывороточный акцелератор превращения протромбина.

VIII фактор — антигемофильный глобулин А, тромбопластиноген.

IX фактор — антигемофильный глобулин В, фактор Кристмаса, аутопротромбин II.

X фактор — фактор Стюарта — Прауэр, тромботропин.

XI фактор — фактор Розенталя, предшественник плазменного тромбопластина.

XII фактор — фактор Хагемана.

XIII фактор — фибринстабилизирующий фактор.

В плазме крови указанные факторы находятся в неактивном состоянии. Взаимодействие между указанными 13 факторами происходит ступенчато в виде каскада и заключается в активации одного фактора другим.

В акте свертывания крови выделяется 3 основные фазы:

I — образование тромбопластина.

II — превращение протромбина в тромбин.

III — превращение фибриногена в фибрин.

Различают эндогенный и экзогенный пути свертывания крови. При эндогенном пути первоначальный толчок происходит внутри сосуда при контакте с чужеродной поверхностью. При этом активация происходит ступенчато до активации фактора X, а последний вместе с фосфолипидом и фактором V превращают протромбин в тромбин, под влиянием которого фибриноген превращается в фибрин.

Начинается процесс с активации XII фактора и оканчивается превращением I фактора — фибриногена в фибрин. Начало активации XII фактора не совсем ясно. Предполагается, что он активируется коллагеном, комплексами антиген — антитело или насыщенными жирными кислотами с длинными цепями. При экзогенном пути, который наблюдается при повреждении тканей, из последних высвобождается тканевый тромбопластин (фактор III), который вступает во взаимодействие с фактором VII (проконвертин), ионами кальция. Они активируют фактор X, а дальше происходит так же, как и при эндогенном пути.

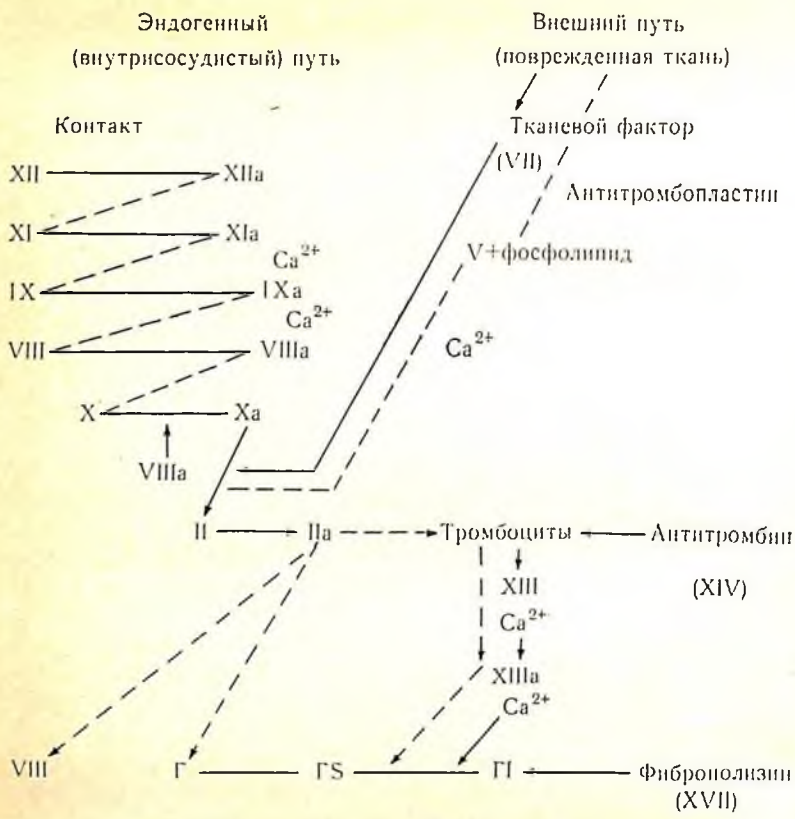
По Макфарлену (цит. по Г. Могош, 1979), процесс свертывания крови представляется последовательной активацией одного фактора другим в виде каскада, как это дано ниже, по схеме.

Кроме факторов свертываемости имеются и антикоагулянты и фибринолизующая система, нарушение которых также может привести к внутрисосудистому тромбообразованию. Эти факторы следующие:

Антикоагулянты:

XIV фактор — антитромбин (инактиватор тромбина).

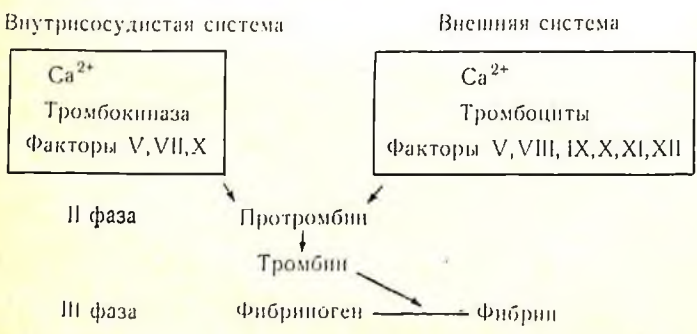
XV фактор — гепарин.



Непрерывная линия на схеме — превращение.

Прерывистая схема — взаимодействие

Упрощенная схема по Г. Могош (1979) выглядит так:



Фибринолитическая система:

XVI фактор — профибринолизин (активатор фибринолиза).

XVII фактор — фибринолизин.

Факторы свертываемости в основном вырабатываются в печени, а факторы фибринолитической системы — в матке, яичниках, щитовидной и предстательной железах. Заболевания указанных органов могут быть причиной нарушения свертываемости крови.

Нарушение активности или концентрации факторов свертывающей или антисвертывающей системы приводит к развитию коагулопатий (тромбозов или геморрагических диатезов). Рассмотрим наиболее часто встречающиеся геморрагические диатезы.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ ТРОМБОЦИТОВ

Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа).

В этиологическом отношении болезнь Верльгофа — это неоднородное заболевание. Наблюдается как наследственное заболевание вследствие образования антител против тромбоцитов.

Болеют преимущественно женщины в климактерическом периоде, а также девушки. У больных снижено количество тромбоцитов, из-за чего ослаблена тромбопластическая активность. Снижена утилизация протромбина, образования фибринового сгустка, усилен фибринолиз. Тромбоциты при болезни Верльгофа не долговечны. Они живут всего 8—24 ч вместо 6—8 сут в норме. Количество их уменьшено и доходит до 80—40 тыс. в 1 мм³ крови. В разгар болезни в костном мозгу находят много мегакариоцитов (предшественников тромбоцитов), но отшнуровывания пластинок от них не происходит.

Клинически проявляется множественными геморрагиями на коже и слизистой, которые возникают без видимых причин. Геморрагии появляются не одновременно, а поэтому имеют разную окраску (шкура леопарда). У женщин наблюдаются кровотечения из матки, реже носовые, кишечные и легочные. Редко наблюдаются кровоизлияния в конъюнктиву глаз и в головной мозг. При обильных кровотечениях (маточных, носовых) может развиваться гипохромная анемия.

Течение заболевания рецидивирующее. В период ремиссий количество тромбоцитов может приходить к норме. Описаны стертые формы, при которых у больных отмечаются беспричинное появление синяков на коже, обильные носовые кровотечения, обильные маточные кровотечения и др.

Тромбастения Гланцманна. При этом заболевании количество тромбоцитов не уменьшено, но они содержат мало тромбапластического фактора и ретрактозима, они малоподвижны, не образуют псевдоподий, неспособны к агрегации.

Заболевание носит наследственный характер. В Маккьюсик поместил его в группу аутосомно-доминантных генотипов, однако описаны и аутосомно-рецессивные типы наследования.

Клинически, как и при болезни Верльгофа, наблюдаются кровотечения после незначительных травм. Преобладают кровоизлияния под слизистые оболочки и реже — подкожные. У девушек обильные маточные кровотечения. Чаше проявляются у детей и подростков. У больных отмечается анизоцитоз тромбоцитов, появляются гигантские формы, однако у них отсутствует азурофильная зернистость.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ

Наиболее часто отмечается нарушение I фазы, т. е. образование тромбопластина, значительно реже — II и III фаз. Наиболее частой коагулопатией этой группы является **гемофилия**. Гемофилия — это неоднородное заболевание. Наиболее частой формой гемофилии является *гемофилия А*, которая обусловлена снижением активности антигемофильного глобулина (фактор VIII), реже встречается *гемофилия В*, обусловленная отсутствием фактора Кристмаса (фактор IX), гемофилия С, обусловленная отсутствием фактора Розенталя (фактор XI) и гемофилия Д, обусловленная недостаточностью фактора Хагемана (фактор XII).

По данным экспертов ВОЗ (1975), частота рождения детей с гемофилией А достигает 1 на 10 000 тыс. рождений. Предполагается, что на земном шаре около 100 тыс. больных гемофилией. Несмотря на то что в каждом поко-

лении происходит отсечение гена гемофилии, частота ее в популяции не уменьшается. Это объясняется появлением новых мутаций, восполняющих убыль дефектных генов. Среди больных гемофилией А 72 % являются сегрегантами и 28 % — спорадическими вследствие новых мутаций. Предполагается частота новых мутаций гена гемофилии А $1,3 - 4,4 \times 10^{-6}$.

Гены, определяющие появление гемофилии А и В, локализованы в разных локусах X-хромосомы, поэтому гемофильней болеют лица мужского пола.

Клинически гемофилия проявляется гематомными кровоизлияниями, которые начинаются после незначительных травм или без видимой причины. Локализуются они чаще в глубоких тканях (суставы, мышцы) и реже — в коже. Кровоизлияния после повреждения тканей, экстракции зуба или хирургических операций возникает не в момент, а через некоторое время после их осуществления (запоздалые кровотечения); продолжаются они длительное время и имеют тенденцию к возобновлению.

Гемофилия С и Д наследуется аутосомно-доминантно. Этими формами гемофилии болеют лица как мужского, так и женского пола. Протекают эти формы более легко.

Дифференциальная диагностика разных видов гемофилии может быть проведена в специальных гематологических лабораториях, в которых можно определить каждый из указанных факторов свертываемости крови. Дифференцировать гемофилию А и В можно одной пробой. На кровь больных гемофилией можно повлиять плазмой здоровых людей, обработанной сульфатом бария, который извлекает из нее плазменный компонент тромбопластина (фактор IX). При добавлении такой плазмы к крови больных гемофилией А свертываемость ее восстанавливается, а при добавлении к крови больных гемофилией В свертываемость не происходит.

Лечение больных гемофилией А проводится путем заместительной терапии антигемофильным глобулином, свежей кровью или свежезамороженной плазмой, так как фактор VIII нестойкий. Он разрушается через 8—12 ч после взятия крови. При гемофилии В можно вводить и консервированную кровь, так как фактор IX накапливается даже в консервированной крови в первые 15 дней. Более эффективным является криопреципитат, в котором VIII и IX факторы находятся в концентриро-

ванном виде. 30 мл криопреципитата содержит столько же антигемофильного глобулина, сколько 1 л антигемофильной плазмы.

Наряду с заместительной терапией необходимо подавлять и антикоагулянтную активность путем назначения Е аминокaproновой кислоты и глюкокортикоидов.

В случае необходимости оперативного вмешательства у больных гемофилией им необходимо проводить переливание свежей крови и плазмы, а также антигемофильного глобулина до полного заживления раны. Гемартрозы у этих больных лечат пункциями суставной сумки с введением свежей плазмы или крови. Без кровотечений эти лица в лечении не нуждаются, но их надо предохранять от физических травм и оберегать от стрессовых реакций, при которых у них могут наблюдаться кровотечения в различные ткани вследствие повышения артериального давления.

Мы наблюдали больного гемофилией А, у которого под влиянием эмоционального напряжения развилось кровоизлияние под оболочки головного мозга, явившееся причиной смерти.

В последние годы, когда во многих хирургических клиниках стали проводить исследование всех факторов свертываемости крови, были выявлены семейные случаи дефицита и других факторов, а именно: фактора V (лабильный фактор), обуславливающего гемофилию Оверна, фактора VII (проконвертина), фактора X, фактора XI, фактора XII, а также комбинации дефекта двух факторов (V и VIII). В каталоге Маккьюсика они приведены в разделе аутосомно-рецессивных генотипов. Клинически они проявляются удлинением кровоточивости по сравнению с нормой или ничем не проявляются, а выявляются при лабораторном исследовании.

Геморрагические диатезы наблюдаются также при недостаточности фактора протромбинового комплекса, т. е. превращения протромбина в тромбин (II фаза) из-за гипопротромбинемии, а также отсутствия фактора VII, V, X. Они бывают как приобретенные, так и врожденные, которые наследуются аутосомно-рецессивно. Приобретенные формы этого вида геморрагического диатеза могут наблюдаться при недостаточности витамина K, заболеваниях печени, длительном лечении антикоагулянтами, антибиотиками и сульфаниламидными препаратами. Клинически проявляются повышенной кровоточивостью при

травмах, а также спонтанными кровотечениями под кожу, слизистые и внутренние органы. Лабораторно отмечается удлинением протромбинового времени или отсутствием V и VII факторов.

Лечение таких больных должно проводиться викасолом, переливанием крови, а при передозировке антикоагулянтов — протаминсульфатом.

Недостаточность или полное отсутствие фибрина, т. е. I фактора, приводит к нарушениям III фазы свертываемости крови. Наследуется заболевание аутосомно-рецессивно. При гомозиготности отмечается полное отсутствие фибрина (афибриногемия), а при гетерозиготности — фибриногенопения.

Клинически проявляется кровоточивостью в подкожную клетчатку, слизистые, внутренние органы, из пупочной культы при рождении. Течение ремиттирующее. У больных отмечаются полная несворачиваемость крови, даже после добавления протромбина, низкое содержание или даже полное отсутствие фибриногена.

Приобретенные формы фибриногенопии наблюдаются при заболеваниях печени, тяжелых инфекционных заболеваниях, гемолитических анемиях.

Лечение этих больных должно проводиться переливанием крови, плазмы, фибриногена.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕПОЛНОЦЕННОСТЬЮ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

В эту группу относится псевдогемофилия Виллебранда, или капиллярпатическая пурпура. Наследуется аутосомно-доминантно. Обусловлена сочетанием двух дефектов в свертывающей системе: неполноценностью контрактных свойств сосудистой стенки и недостаточностью образования тромбопластина (фактор III), последний связан с угнетением синтеза антигемофильного глобулина (фактор VIII) из-за отсутствия его активатора. Гены, ответственные за синтез активатора фактора VIII, и гены, обуславливающие нормальную сократительность сосудистой стенки, находятся в одной хромосоме, т. е. входят в одну группу сцепления. Содержание фактора VIII у них снижено против нормы до 30—45 % (а при гемофилии А — до 2—3 %).

Больные псевдогемофилией Виллебранда астенического телосложения, с бледной кожей и просвечивающимися через нее венами.

При капилляроскопии отмечаются зигзагообразность капилляров и их неспособность суживаться при травме (нет реакции запустения капилляров в ответ на микро-травму). У них резко удлинено время кровотечения и образования тромбопластина. Клинически проявляется кровотечениями на слизистых и на коже в виде экхимозов и петехий. Кровоизлияние в суставы не характерно.

Добавление крови больного гемофилией А (не имеющего фактора VIII, но содержащего активатор VIII в нормальном количестве) предотвращает кровоточивость у больных псевдогемофилией. По мнению Маккьюсика, это свидетельствует о том, что синтез антигемофильного глобулина (фактора VIII) состоит из двух этапов. На I этапе под контролем аутосомно-доминантного гена образуется фактор Виллебранда, обуславливающий адгезивность тромбоцитов и целостность сосудистой стенки. Фактор Виллебранда является субстратом для II этапа, протекающего под контролем гена, сцепленного с X-хромосомой и приводящего к синтезу антигемофильного глобулина (VIII фактор).

Лечение этих больных должно проводиться переливанием крови, плазмы, введением кортикостероидов.

В последнее время выделены и другие варианты псевдогемофилий. Так, сочетание сосудистой неполноценности с недостаточностью фактора Кристмаса (фактор IX) обуславливает *псевдогемофилию В*. При сочетании сосудистой неполноценности с недостаточностью тромбопластического фактора (фактор III) наблюдается *тромбопатия (псевдогемофилия) Виллебранда — Юрченко*, т. е. при псевдогемофилиях наблюдается сочетание дефекта сосудистого фактора с плазменными и тромбоцитарными факторами.

Геморрагические диатезы наблюдаются при неполноценности сосудистой стенки без сочетания их с недостаточностью плазменных и тромбоцитарных факторов. Сюда относятся *синдромы Элерса — Данлоса и Рандю — Ослера*, при которых отмечается аневризматическое расширение стенок сосудов различных органов. Даже незначительные травмы приводят к разрыву сосудистой стенки и кровотечению.

Болезнь Рандю — Ослера наследуется аутосомно-доминантно. У больных предполагаются гиперсеротонинемия и гипергистаминемия, которые создают длительное повышение артериокапиллярного давления, дилатацию

концевых капилляров и образование аневризм. При частых длительных кровотечениях у больных могут развиваться постгеморрагические анемии.

Глава 20

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Опорно-двигательный аппарат поражается при ряде наследственных молекулярных и хромосомных заболеваний, при которых поражаются также и другие системы и органы. Есть ряд наследственных заболеваний, при которых поражается преимущественно опорно-двигательный аппарат без значительного поражения других систем.

Рассмотрим кратко наиболее часто встречающиеся остеохондропатии.

Болезнь Пертеса (юношеский асептический некроз головки бедренной кости). Заболевание начинается в детском или юношеском возрасте, развивается постепенно. Дети начинают прихрамывать, а позже жаловаться на тупые боли в тазобедренном суставе, возникающие после длительной ходьбы или стояния. При осмотре больных отмечается ограничение подвижности в тазобедренном суставе, особенно при отведении и ротации. Позже происходит укорочение ноги. Воспалительных явлений не отмечается, температура тела остается нормальной, со стороны крови изменений нет. Диагноз устанавливается по рентгеновским снимкам тазобедренных суставов, на которых отмечается укорочение головки бедренной кости. Позже развивается изменение вертлужной впадины и шейки бедренной кости.

Причиной заболевания считается дефект окостенения головки бедра. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования. Болеют преимущественно мужчины.

Описан целый ряд асептических некрозов других костей верхних и нижних конечностей.

Болезнь Келера I (асептический некроз ладьевидной кости запястья). Болезнь Келера длительное время может протекать бессимптомно или сопровождаться болезненностью стопы при стоянии и хождении. На рентгеновских снимках в начале заболевания отмечается уплотнение ладьевидной кости и потеря ее костной структуры. В дальнейшем может наступить ее фрагментация.



Рис. 53. Болезнь Осгуда-Шлаттера



Рис. 54. Болезнь Мау-Шейермана

Болезнь Келера II (остеохондроз головки второй плюсневой кости). Проявляется незначительной болезненностью в стопе, появляющейся при нагрузках. При ощупывании можно определить болезненность, утолщение и бугристость головки плюсневой кости. На рентгенограмме отмечается уплощение и потеря округлости второй плюсневой кости, расширение суставной щели. Иногда головка отделяется от диафиза.

Болеют преимущественно девочки. Как и болезнь Келера I, заболевание наследуется доминантно.

Болезнь Кинбека (асептический некроз лунообразной кости запястья). Чаще болеют мужчины 20—30-летнего возраста. Они жалуются на боли в лучезапястном суставе, на ограничение движений в нем и снижение силы в руке. Диагноз устанавливается по рентгеновским снимкам кисти. Вначале лунообразная кость теряет костную структуру и как бы сморщивается, а в дальнейшем склерозировается. Описаны и другие редко встречающиеся не-

крозы различных участков скелета, например, головки плечевой кости (болезнь Паннера), коленной чашечки (болезнь Ларсена — Юханссона), эпифизов фаланг (болезнь Тиманна). Эти болезни наследуются доминантно. С. Жук, А. Дриан (Zuk S., Drian A. 1977) указывают на 30 точек на скелете человека, где наблюдаются асептические некрозы. В справочнике Б. Лайбера и Г. Ольбриха (1974) приведено 50 синдромов апофизеонокрозов.

Болезнь Осгуда — Шлаттера (апофизит бугорка большеберцовой кости). Чаще болеют мальчики 13—15-летнего возраста. У них резко выступает бугорок большеберцовой кости. Он болезнен, особенно при надавливании. На профильном рентгеновском снимке этот бугорок разрыхлен и как бы отслоен от большеберцовой кости (рис. 53).

Болезнь Мау — Шейермана (юношеский кифоз). При этом заболевании происходит разрыхление верхних и нижних пластинок тел позвонков (апофизов), больше в переднем их отделе. Тела позвонков теряют свою очередность и в дальнейшем несколько сплющиваются в передней части. Это хорошо видно на профильных рентгенограммах. Позвонки принимают клиновидную форму, узким концом направленную вперед. Позвоночник становится кифотическим (рис. 54). Чаще поражаются грудные позвонки. Заболевание развивается в возрасте 13—17 лет и позже. Болеют преимущественно мальчики.

Болезнь Кенига (некроз ограниченного участка суставной поверхности кости, который обычно заканчивается отторжением). Этот отделившийся участок эпифиза в виде свободного тела (суставной мыши) может ущемляться в суставе, что вызывает резкую боль и затруднение движений. В дальнейшем развивается гидроартроз (водянка сустава). Чаще поражаются коленный и локтевой суставы. Заболевают лица преимущественно в возрасте 15—30 лет. Предполагается доминантный тип наследования.

Хондроматоз (образование хрящевых тел в толще суставной сумки). Размеры их бывают разные — от размера горошины до куриного яйца, а количество иногда доходит до нескольких сот. Полость сустава растянута, иногда она доходит до середины бедра. Болеют преимущественно мужчины в возрасте 30—40 лет. Поражаются коленный и локтевой суставы.



Рис. 55. Косолапость:
а — вид спереди; *б* — вид сзади

Из других наследственных заболеваний опорно-двигательного аппарата необходимо отметить некоторые врожденные деформации скелета.

Врожденная косолапость. Это патологическая установка стопы, при которой стопа повернута внутрь и назад. Ребенок опирается на наружный ее край или тыл. Если смотреть со стороны спины, то подошвы открыты кзади. Бывают разные варианты ненормальной установки стопы. В одних случаях больше выражено подошвенное сгибание (конская стопа), а в других — супинация (подошва повернута кверху).

Существует гипотеза, что косолапость обусловлена дефектом развития зародышевых ядер окостенения плюсневых костей. Косолапость нередко сочетается с другими костными дефектами: расщеплением остистых отростков позвонков, добавочными пальцами и пр.

По другой гипотезе причиной косолапости является врожденное нарушение развития нервно-мышечного аппарата с выраженным преобладанием супинаторов и по-

дошвенных сгибателей. С возрастом и увеличением нагрузки косолапость усиливается. Происходит ротация голени внутрь, и колени принимают вальгусную позицию (X-образные колени). На наружной поверхности стопы образуются натоптыши. Хожение и стояние у таких больных затруднены (рис. 55, а, б).

У мальчиков косолапость встречается чаще, чем у девочек. В половине случаев она бывает двусторонней. Описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные случаи наследования. Л. С. Трегубов (1939) приводит фотографию больного отца и троих детей обоего пола, у которых была двусторонняя косолапость.

Врожденный вывих бедра. При этом дефекте головка бедра находится вне вертлужной впадины. Обусловлено это широкой вертлужной впадиной, низкими ее краями и слабостью связочного аппарата.

Головка бедра чаще всего располагается впереди и сверху вертлужной впадины, поэтому нога укорочена и повернута наружу. Если вывих двусторонний, то при хождении ребенок переваливается и раскачивается (утиная походка). У него резко выраженный лордоз (искривление поясничного отдела позвоночника кпереди). Девочки болеют в 7 раз чаще, чем мальчики.

Врожденный вывих бедра чаще наблюдается при тазовом предлежании. В докладе научной группы ВОЗ (1971) эта аномалия относится к заболеваниям с полигенной наследственностью. Конкордантность у монозиготных близнецов — 40 %, у дизиготных — 3 %. Если врожденным вывихом бедра страдает отец, то риск заболевания его детей значительно выше, чем в том случае, когда врожденный вывих бедра наблюдается у матери. В семьях, больных врожденным вывихом бедра, отмечается



Рис. 56. Кривошея

общая повышенная гибкость суставов, особенно у лиц мужского пола, и неглубокая вертлужная впадина.

Врожденная кривошея. Это врожденный дефект, при котором головка ребенка наклонена в одну сторону и повернута подбородком в противоположную вследствие укорочения грудино-ключично-сосцевидной мышцы на той стороне, куда головка наклонена. Кроме кривой шеи наблюдается асимметрия головы вследствие гипотрофии черепа и искривления верхней части позвоночника. Обусловлена она недоразвитием грудино-ключично-сосцевидной мышцы и последующим соединительно-тканым переждением ее. В отдельных резко выраженных случаях кривошей в патологический процесс вовлекаются и лестничные мышцы. Менее выраженным вариантом кривошей является половинная атрофия лица. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования (рис. 56).

Кривошея может наблюдаться и при наличии шейных ребер и при сращении шейных позвонков (болезнь Клиппеля — Вейля), а также проявляется и во взрослом периоде, как начальные симптомы торсионной дистонии, обусловленной поражением ядер экстрапирамидной системы. Здесь мышца не укорочена и не изменена, а напряжена. Напряжение непостоянно. Оно периодически уменьшается и проходит во сне, в отличие от врожденной кривошеи.

Хондродистрофия. Это сборная группа заболеваний, при которых наблюдается задержка роста трубчатых костей в длину, утолщение и искривление их.

В настоящее время в этой сборной группе выделяется ряд симптомов и отдельных заболеваний (М. В. Волков и др., 1982).

В длинных трубчатых костях различают 4 сегмента: эпифиз, ростковую зону (физис), метафиз и диафиз. В зависимости от поражения той или иной зоны преимущественно выделяют эпифизарные, физарные, метафизарные и диафизарные дисплазии. Они, в свою очередь, могут проявляться как гипоплазиями, так и гиперплазиями.

В клинической картине всех указанных дисплазий есть ряд общих симптомов, как-то: деформация позвоночника, укорочение или удлинение конечностей за счет проксимального, среднего или дистального отделов, экзостозы, но есть и отличительные особенности каждого вида дисплазий. Точный диагноз заболевания устанавливается на основании данных рентгенологического исследо-

вания скелета, особенно тазобедренного и коленного суставов, на которые приходится наибольшая физическая нагрузка, и позвоночника.

Наряду с этим выделяют смешанные формы системных заболеваний скелета, при которых поражаются не только трубчатые кости, но и плоские.

Системные заболевания скелета — это заболевания соединительной ткани, поэтому при них наблюдаются изменения и внутренних органов, и сосудов. У этих больных повышено выделение с мочой гликозаминогликанов и кератинсульфатурия.

Незавершенное костеобразование (болезнь Лобштейна-Вролика). В одних случаях заболевание развивается еще внутриутробно (**болезнь Вролика**), а в других — позже. Проявляется большой ломкостью костей, особенно бедер и голеней (переломов пальцев и костей черепа не отмечается), голубыми склерами, янтарными зубами, слабостью, иногда глухотой. Переломы костей быстро срастаются, образуя большие мозоли, напоминающие опухоли (псевдосаркомы). На рентгенограммах — остеопороз длинных трубчатых костей, истончение кортикального слоя, резкая деформация бедер, уплощение тел позвонков, изменения черепа — выпячены теменные бугры, незаращение родничков и швов, килевидная грудь.

У больных нарушен синтез коллагена. Наследуется аутосомно-доминантно, пенетрантность гена — 95,5 % (М. В. Волков).

Кроме семейных форм незаконченного остеогенеза, который обусловлен недостаточным образованием коллагена, наблюдаются и спорадические случаи, обусловленные структурными дефектами коллагена. Они протекают более тяжело, но у этих больных не наблюдается изменения цвета склер.

Выделяют смешанные формы системных заболеваний скелета (дисплазии—дизостозы), когда есть элементы дисплазии и дизостоза одновременно. Описано несколько синдромов:

Черепно-ключичная дисплазия — мягкость костей черепа, незаращение родничков и швов и резкое недоразвитие или даже отсутствие ключицы, из-за чего происходит резкая деформация верхней части туловища, бывает изменение и вертлужной впадины.

Хондроэктодермальная дисплазия (болезнь Эллисаван-Кревельда), или акромезолическая карликовость,

т. е. низкий рост больных за счет укорочения предплечий и голеней при нормальном туловище. Кисти большие, широкие, часто синдактилия, вальгусная деформация ног, укорочена верхняя губа (частичная «заячья губа»). Нередко сочетается с аномалиями развития зубов, ногтей, волос. Часты дефекты внутренних органов. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Трихоринофалангеальная дисплазия (болезнь Гидиона). Тонкие, медленно растущие волосы, особенно на латеральной стороне бровей, грушевидный нос, брахидактилии, деформация пальцев, клиновидные эпифизы, искривленные, тонкие ногти, кариозные зубы, верхняя губа удлинена в виде хоботка, множественные экзостозы на рентгенограммах костей. Наследуется как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно.

Пикнодизостоз (синдром Марото—Лами). Это карликовость с укороченными конечностями и деформацией головы: большой свод, выступающие лобные и затылочные области, экзофтальмальное лицо с клювовидным носом, скошенным подбородком, неправильным прикусом, гипоплазией эмали, долго не заживающими родничками и швами. Выражена ломкость костей. На рентгенограмме — уплотнение костей. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Челюстно-лицевой дизостоз (синдром Коллинза-Франческетти). При данном синдроме наблюдаются гипоплазии лицевых костей, недоразвитие гайморовой полости, отсутствие скуловых дуг, аномалия прикуса, недоразвитие зубов, антимонголондный разрез глаз, колобома век.

Заболевание встречается редко. Предполагается аутосомно-рецессивный тип его наследования.

Спондилкокостальный дизостоз. Наблюдаются следующие симптомы и признаки: короткая шея, отстающие лопатки, укороченное туловище, синостоз задних отделов ребер в один блок (7—8 ребер), деформация костей таза. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

Кроме рассмотренных заболеваний описаны следующие более мелкие наследственные костные дефекты позвоночника и суставов.

Сакрализация поясничного позвонка. Характерно резкое расширение поперечных отростков поясничного позвонка, который приближается к крестцовой кости и как бы срастается с ней. Подвижность позвоночника в ниж-

ней части ограничена. Развивается усиленный лордоз, появляются радикулярные симптомы.

Люмбализация крестца. Это противнормальное предыдущему состояние, при котором первый крестцовый позвонок приближается по форме к поясничному и отделяется от крестцовой кости. Таким образом, поясничных позвонков оказывается не 5, а 6, а крестцовая кость укорочена. Это приводит к быстрой утомляемости при нагрузке на позвоночник и к развитию радикулитов.

Spina bifida (незаращение дужек или расщепление остистых отростков позвонков). Дефект чаще располагается в поясничной и крестцовой частях позвоночника, в которой происходит выпячивание оболочек спинного мозга, а иногда и самого спинного мозга (спинномозговые грыжи). Может развиваться тяжелая неврологическая симптоматология.

Спондилолизис. Врожденное несрастание дужки позвонка с его телом. Дужка позвонка укреплена на суставных отростках, а тело находится отдельно, спереди от дужки. При сильных нагрузках и травмах тело позвонка, лишённое связи с дужкой, может соскользнуть вперед (спондилолистез). Это вызывает углубление в нижнем поясничном отделе позвоночника и радикулярный синдром. Спондилолистез хорошо заметен на боковых рентгенограммах позвоночника. С соавторами (1978) обследовали 105 человек из 170 потомков одного финна. В этой фамилии были выявлены лица со спондилолизисом, как самостоятельно, так и в сочетании со спондилолистезом, а также лица с расщеплением остистых отростков. Авторы считают, что это генетически одно заболевание, но проявление его может быть разным. Наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью.

Платиспондилия. Уплотнение, как бы сдавление тел позвонков, что сопровождается появлением болезненности вдоль позвоночника при физических напряжениях.

Болезнь Клиппель — Вайля (короткая шея). Возникает из-за уменьшения количества шейных позвонков или сращения их между собой. В более молодом возрасте это является причиной шейных радикулитов, а в пожилом — нарушением мозгового кровообращения в бассейне позвоночных сосудов.

Артрогрипоз (врожденные контрактуры). Может захватывать отдельные суставы или несколько суставов.



Рис. 57. Артрогрипоз у матери и дочери



Рис. 58. Артрогрипоз у матери и дочери

Кисти и пальцы рук находятся в положении резкого сгибания и приведения. Стопы повернуты внутрь и назад. Отмечается тугоподвижность и в других суставах. Анкилозов не наблюдается. Артрогрипоз обычно сопровождается значительной атрофией мышц (рис. 57, 58, 59, 60).

Плоская стопа — уплощение продольной оси свода стопы (в противоположность конской стопе). Свод стопы



Рис. 59. Артрогриноз. Стопа больной, представленной на рис. 57, 58

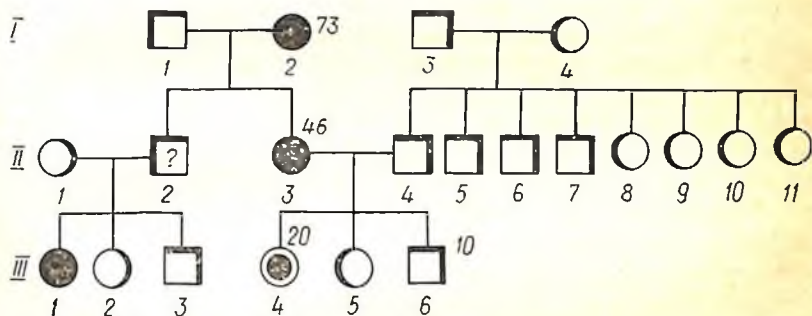


Рис. 60. Родословная больной, представленной на рис. 57, 58, 59 (цифры — годы членов данной фамилии)

в норме удерживается связочным аппаратом и мышцами голени и стопы. Благодаря своду создается амортизация при ходьбе. При слабости связочного аппарата и мышц свод уплощается, стопа становится плоской и длинной. При этом опускается вниз таранная кость, растягивается связочный аппарат стопы, особенно пяточно-ладьевидная связка подошвы. Это вызывает болезненность стопы, так как здесь находится много нервных окончаний. Движение в голеностопном суставе, а иногда и в других суставах ограничено, иногда стопа становится неподвиж-

ной (фиксированная плоская стопа). Хожение у таких больных затруднено. В выраженных случаях диагностика плоскостопия не представляет трудностей. В нерезко выраженных случаях диагностике помогает производство отпечатков следов стопы на бумаге, а также рентгенография стопы.

Плоскостопие бывает при заболеваниях, сопровождающихся слабостью соединительной ткани, например при болезни Марфана.

Вальгусная установка большого пальца стопы. Большой палец резко повернут внутрь и находится в положении приводящей контрактуры. В выраженных случаях он может находиться над или под 2-м пальцем. В этих случаях у основания I фаланги большого пальца прощупывается широкий экзостоз с бурситом над ним. Вальгусная установка большого пальца обусловлена уплощением поперечного свода стопы. Ношение узкой обуви способствует появлению вальгусной деформации, но не является ее первопричиной. Указанную деформацию необходимо дифференцировать с подагрическим артритом.

Молоткообразные пальцы. Эта патологическая установка пальцев ноги, при которой отмечается тыльное сгибание основной фаланги и подошвенное сгибание концевой фаланги пальца стопы. Такой палец упирается в подошву обуви головкой средней фаланги, где образуется мозоль. Чаще других поражаются II и III пальцы.

Подагрические артриты. Подагра — это полигенное наследственное заболевание, обусловленное нарушением пуринового обмена. В ее основе лежит ускоренное образование мочевой кислоты в организме и замедленное ее выведение почками. Болеют преимущественно мужчины в зрелом и пожилом возрасте.

Развитию подагры способствуют жирная мясная пища, виноградные вина и перенапряжение нервной системы. Мочевая кислота откладывается в различных органах и тканях, в том числе и в области суставов. Чаще других поражаются пястно-фаланговые сочленения большого пальца кисти и стопы. Суставы припухают, кожа над ними краснеет, повышается и температура, появляется болезненность. Кроме незначительных тупых болей возникают приступообразные резкие боли, длящиеся в течение нескольких дней. Кроме подагрических артритов, развиваются подагрические бурситы, тендовагиниты, миозиты. Наблюдаются подагрические узлы (тофи) —

отложение мочевой кислоты в подкожной клетчатке ушной раковины, суставов и других органов. Они бывают разных размеров и сохраняются годами. Иногда кожа над ними изъязвляется, образуется свищ, из которого выделяется беловатая слизь.

На рентгенограммах пораженных суставных концов костей отмечаются очаги остеопороза, расположенные ближе к суставной поверхности, при нормальной структуре кости в других участках. Это так называемая атрофия костей.

Обезображивающий (деформирующий) артроз. Это своеобразное заболевание, которое развивается в возрасте после 40—50 лет. Характеризуется обезображиванием суставов из-за костных экзостозов в эпифизарной части трубчатых костей. Чаще поражаются крупные суставы (коленный, локтевой). Экзостозы можно определить при пальпации и даже на глаз, но особенно хорошо они выявляются на рентгенограммах.

Это относительно доброкачественное заболевание. Но экзостозы создают неудобство, могут подвергаться ушибам и даже отламываться, что проявляется болезненностью и затрудняет движение в данном суставе. Предполагается доминантный тип наследования.

Анкилозирующий спондилез (болезнь Штрюмпелля — Бехтерева — Мари). Заболевание позвоночника, при котором образуются перемычки между отдельными позвонками (телами позвонков и суставными отростками), которые потом окостеневают. Процесс может захватить весь позвоночник, а также некоторые суставы конечностей (тазобедренный и плечевой). Подвижность позвоночника нарушается, он дугообразно изгибается вперед. На рентгенограммах позвонки напоминают форму катушек, а позвоночный столб — тип бамбуковой палки или рыбий позвоночник. У больного постепенно нарастает тугоподвижность в позвоночнике, а затем в сочленениях ребер с позвонками. Затрудняется и даже прекращается грудное дыхание, остается брюшное. Грудная клетка становится впалой, живот втянут, с глубокой поперечной бороздой. Затрудняется движение в крупных суставах, особенно отведение бедра. Больной не в состоянии повернуть голову в сторону, он поворачивается всем туловищем.

В. П. Чепой (1976) различает два типа течения заболевания. У мужчин 25—30-летнего возраста, наряду с

поражением позвоночника, отмечается тугоподвижность ряда суставов конечностей. На рентгенограммах деформации позвоночника не наблюдается, но отмечаются мощные перемычки между позвонками. Их лучше видно на анфасных снимках. У лиц пожилого возраста независимо от пола суставы конечностей не поражаются, но выявляются большие изменения позвоночника.

В литературе сложилось мнение об аутоиммунной природе анкилозирующего спондилеза, который считают одной из форм коллагеноза. Однако в его возникновении наследственность играет важную роль. Изучение антигенов гистосовместимости HLA выявило определенные закономерности. Так, у этих больных значительно повышена концентрация HLH — В-27 и уменьшена В-7 и В-2 антигенов. В. М. Бехтерев этнологическим фактором одеревянености позвоночника считал травму позвоночника и наследственную предрасположенность к его развитию (см. также гл. 25).

Мраморная болезнь (остеопетроз), болезнь Альберс-Шенберга. Эта болезнь в легких случаях длительное время не диагностируется, пока не будет произведена рентгенограмма костей. На рентгенограммах кости представляются бесструктурными. Костные каналы в трубчатых костях не выявляются.

При осмотре скелета трупа данного больного кости выглядят, как меловые или мраморные палки. Нередко наблюдается своеобразное утолщение трубчатых костей в дистальных частях диафиза и соответствующей части метафизов (бутылочные кости). Поражаются и плоские кости. Костные каналы основания черепа уменьшаются, а затем и вовсе исчезают. Это приводит к разрушению черепных нервов (зрительного, слухового) и к инвалидности больных. Такие кости очень ломкие. Даже небольшие травмы вызывают поперечные переломы, которые почти не срастаются. Подвергаются изменению и зубы. Пульповая камера уменьшается, а затем и облитерируется. Это приводит к гибели зубов, развитию периодонтита.

При мраморной болезни нарушена функция остеокластов, участвующих в разрушении кости и минерализации хряща. Избыточное отложение костной ткани в костномозговом канале приводит к нарушению кровотока, появлению экстрамедуллярных очагов гемопоэза, анемии, тромбоцитопении, лейкоэритробластозу, из-



Рис. 61. Синфалангия

за чего больные обычно и погибают. Это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования.

Такие относительно безобидные заболевания, как многопалость, синдактилия, наследуются аутосомно-доминантно. В. А. Штурм (1968) указывает, что в Древнем Риме в патрициальной семье Сциппионов шестипалость передавалась по наследству в течение 700 лет, а в династии английского короля Карла синдактилия прослеживалась в течение нескольких поколений. Синфалангия I и II пальцев кисти у членов одного английского рода наблюдалась в течение 12 поколений. Мы также наблюдали синфалангию II и III пальцев кисти в двух поколениях, которая передавалась по мужской линии (рис. 61).

Кроме вышеперечисленных заболеваний костной системы, в генезе которых наследственность играет несомненную роль, в практике врача встречается ряд врожденных дефектов скелета, так называемых **эмбриопатий**. Они вызываются лучевыми воздействиями, приемом различных химических веществ в первые месяцы беременности, когда формируются органы и системы плода (критические периоды). Конечности могут повреждаться амниотическими перетяжками и другими факторами, нарушающими развитие эмбриона.

К наследственным заболеваниям опорно-двигательного аппарата близко примыкают наследственные заболевания соединительной ткани. Соединительная ткань — это производное мезенхимы. Она выполняет в организме опорную, пластическую, трофическую и защитную функции. Состоит соединительная ткань из клеток, волокни-

стых структур и основного вещества. Клетки соединительной ткани представлены фибробластами, гистиоцитами и тканевыми базофилами. Фибробласты являются продуцентами соединительно-тканых волокон и основного вещества. Волокнистые структуры представлены коллагеновыми, эластическими и ретикулярными волокнами, а основное вещество — глюкозамингликанами или мукополисахаридами. Гликозамингликаны — это аминоксахара (полисахарид) в комплексе с глюкуроновой, сialовой, серной и уксусной кислотами. Аминосакхар — это глюкоза, в которой гидроксильная группа (ОН) при втором атоме углерода заменена на аминогруппу (NH₂). Мукополисахариды ковалентными связями соединены с белками и поэтому называются протеогликанами. В водной среде они образуют гель и занимают пространство между клетками и волокнами соединительной ткани. Волокнистой структурой соединительной ткани является коллаген, который определяет структуру органов. Он синтезируется на рибосомах фибробластов в виде проколлагена (полипептида). Известно 5 первичных полипептидов проколлагена, которые отличаются набором аминокислот. Три полипептида образуют молекулу коллагена. Из пяти первичных полипептидов по три может образоваться 4 комбинации. Известно 4 типа коллагена, которые в разных тканях выполняют различные функции. Так, в коже, сухожилиях, костях они оказывают сопротивление растяжению, в хрящевой ткани — давлению, в сосудах — придают гибкость и определяют проницаемость (базальные мембраны).

При нарушении синтеза коллагена на разных этапах (транскрипция, трансляция) возникают заболевания соединительной ткани: синдром Элерса — Данлоса, незавершенный остеогенез. При дефекте образования связей между цепями коллагена возникает синдром Марфана.

Болезнь Марфана (долихостеномелия, арахнодактилия) клинически проявляется высоким ростом больных, длинными тонкими конечностями, особенно в дистальных отделах, и относительно укороченным туловищем, контрактурами в суставах, обычно локтевых, коленных и межфалангеальных, килевидной или воронкообразной грудной клеткой. Из-за слабости связочного аппарата наблюдаются привычные вывихи в суставах. Из-за слабости мышц возможны грыжи (бедренные, диафрагмальные). Часто у больных наблюдается спондилез, плоско-

стоппе, долихоцефалия, высокое нёбо. Частым симптомом заболевания является вывих хрусталика, гетерохромия радужек, миопия, мегалокорнеа. Со стороны сердечно-сосудистой системы может наблюдаться аневризма интраперикардиальной части аорты. Возможны расширения митрального кольца, из-за чего отмечается недостаточность митрального клапана и регургитация крови из желудочков в предсердие, т. е. отмечается неполноценность соединительной ткани многих органов.

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, с высокой пенетрантностью. Спорадические случаи наблюдаются у детей пожилых родителей, особенно пожилого отца.

Синдром Элерса—Данлоса описан в разделе наследственных заболеваний кожи, а незавершенный остеогенез — в разделе наследственных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Гликозаминогликаны (мукополисахариды) в разных органах отличаются набором аминокислот и наличием сульфгидрильных групп. В разных тканях человеческого организма (кожа, хрящ, стекловидное тело, базальная мембрана сосудов) строение их разное, как и разное их назначение. Известно 9 типов гликозаминогликанов: хондроитинсульфат, гепаринсульфат, кератинсульфат, гиалуроновая кислота, гепарин и др.

При нарушении синтеза и деградации гликозаминогликанов происходит отложение продуктов их распада в лизосомах клеток тканей организма, что проявляется заболеванием **мукополисахаридозом**.

Впервые мукополисахаридоз был описан Гурлером в 1979 г., и заболевание было определено как **гарлоилизм**, так как голова этих больных напоминает гарголов — уродливых фигур на парижском соборе. В последующие годы было установлено, что это неоднородное заболевание. В настоящее время выделяют несколько типов мукополисахаридов в зависимости от того, обмен какого из гликанов нарушен.

Синдром Гурлера. Из-за дефекта фермента α -идуронидазы в организме накапливается гепарин и дерматансульфат. Заболевание обычно диагностируется на втором году жизни. У ребенка отмечаются отставание в психическом развитии и скелетные изменения: кифоз и характерные изменения лица, выпуклый нависающий лоб, плоский нос, утолщенные губы, гипертелоризм, уве-



Рис. 62. Гарлонизм

ные пороки. У большинства больных отмечается помутнение роговицы, нередко — врожденная глаукома (рис. 62).

Заболевание диагностируется на основании определения в моче повышенной концентрации кислых мукополисахаридов (гепаринсульфат). Понижение концентрации α -1-идуруонидазы в культуре фибробластов, лейкоцитов и клетках амниотической жидкости можно установить с помощью р-нитрофенолового субстрата, поэтому возможна пренатальная диагностика. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу.

Синдром Шейе. Это самый частый мукополисахаридоз. Раньше считали, что синдром Гурлера и синдром Шейе — два самостоятельных заболевания. В последующем было установлено, что при обоих заболеваниях дефектный один и тот же фермент α -1-идуруонидаза. Заболевание протекает более мягко, больные живут долго.

Клинически проявляется незначительным отставанием в росте, обильным оволосением, незначительным ограничением подвижности в суставах, помутнением роговицы, пигментным ретинитом, недостаточностью аортального клапана. В моче больных повышено выделение дерматансульфата. Заболевание также передается по аутосомно-рецессивному типу. Эти два заболевания обусловлены мутацией одного и того же гена, но разных его аллелей.

личный язык, мелкие зубы, деформированные ушные раковины, густые жесткие волосы.

При синдроме Гурлера характерно: короткое туловище, деформирована грудная клетка, выражены грудной и пояснично-грудной кифоз, утолщены и расширены эпифизы длинных костей, пальцы рук находятся в полусогнутом состоянии, некоторая скованность в них, живот увеличен, часты пупочные грыжи, гепатомегалия. Наблюдаются сердеч-

Синдром Гунтера. Клиническая картина заболевания напоминает болезнь Гурлера, но симптомы выражены резко и заболевание протекает более мягко. Больные доживают до 30-летнего возраста. Более частыми симптомами являются помутнение роговицы и отек соска зрительного нерва. У этих больных дефектный другой фермент α -галактуронатсульфатаза, осуществляющая распад гепаран- и дерматансульфата. Эти продукты накапливаются в тканях и выделяются в повышенных концентрациях с мочой. Наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой, болеют только мальчики. Таким образом, данный синдром является генокопией синдромов Гурлера и Шейе.

Синдром Санфилиппо. При этом синдроме на первый план выступают умственная отсталость и быстрая психическая деградация. Изменения лица напоминают такие, как при синдроме Гурлера, но выражены резко. У детей большая голова, массивные длинные кости, деформированы кости таза, позвоночник, череп. У больных быстро развивается умственная деградация, и дети погибают в молодом возрасте. Здесь дефектный фермент сульфамидаза, осуществляющий деградацию гепарансульфата и гепаритинсульфата. Последние в большом количестве выделяются с мочой. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Синдром Моркио. Заболевание проявляется на 1—2-м году жизни прогрессирующей деформацией грудной клетки, искривлением колен в вальгусном положении, затруднением движения в локтевых суставах и повышенной подвижностью в кисти и пальцах. У больных деформировано лицо — выступающая нижняя челюсть, зубы деформированы, с синеватым оттенком, отмечаются платиспондиллия и другие деформации позвоночника, легкое помутнение роговицы, понижение слуха. Так как у больных происходит поражение в основном зон роста костей, то рост детей полностью прекращается к 10 годам. У 10 больных грудная клетка выбухает вперед. Умственной отсталости у детей не наблюдается. При этом синдроме дефектен фермент N-ацетилгексозамин-6-сульфатаза, которая в норме осуществляет деградацию кератана хондроитинсульфата. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Синдром Марото — Лами. При этом синдроме у больных отмечается отставание в росте тела и конечностей (полидистрофический нанизм). На втором году жизни

постепенно развиваются выбухание вперед грудины, люмбальный кифоз, вальгусное искривление колен. Лицо больших напоминает таковое при болезни Гурлера, отмечаются гепатоспленомегалия, помутнение роговицы, глухота. На рентгенограммах трубчатых костей отмечаются поражение эпифизов, деформация позвонков, больше поясничных и турецкого седла. У больных нарушена деградация хондронинсульфата, который выделяется с мочой в повышенных концентрациях.

Наследуется аутосомно-рецессивно.

Глава 21

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ

Наследственная патология глаз многообразна и не до конца изучена. Наиболее полно наследственные заболевания глаз описаны С. М. Чутко (1976), Manwaring, Jackson (1979). Рассмотрим их в той же последовательности, как они изложены у этих авторов.

АНОМАЛИИ РЕФРАКЦИИ

К ним относятся близорукость (миопатия), дальнозоркость (гиперметропия) и астигматизм. Наиболее распространенной из них является миопия.

Миопия. При миопии лучи, попадающие в глаз после преломления в роговице и хрусталике, собираются в точке не на сетчатке глаза, а впереди ее, т. е. в стекловидном теле. Это обусловлено удлинением переднезаднего диаметра глаза, а последнее — более глубокими орбитами и тонкостью стенок глазного яблока. Семейный анамнез и исследование близнецов, страдающих миопией, подтверждают наследственную склонность к ее развитию. Разные ученые констатировали неодинаковый тип наследования, но больше всего получено данных за полигенный тип наследования.

Дальнозоркость (гиперметропия). У дальнозоркого глаза лучи после преломления собираются за сетчаткой глаза. Дальнозоркость обусловлена укорочением переднезаднего диаметра глаз из-за мелкой орбиты, плоской роговицы или малого глазного яблока. Большинство исследователей подтверждают аутосомно-рецессивный тип наследования врожденной дальнозоркости.

Врожденную дальнозоркость не следует путать со

старческой дальнозоркостью (пресбиопией), которая обусловлена неспособностью хрусталика изменять свою кривизну и его уплощением из-за потери эластичности. В таком глазу лучи после преломления также собираются за сетчаткой.

Астигматизм. Это состояние, когда кривизна хрусталика по вертикальному и горизонтальному диаметрам не одинакова. В таком глазу лучи после преломления не собираются в одной точке (стигме), а рассеиваются по сетчатке, из-за чего становится невозможным ясное зрение.

Астигматизм тоже имеет наследственную природу, так как описаны семейные случаи астигматизма и совпадение у родителей и детей аномального диаметра и стороны поражения. Однако вопрос о природе наследования этой аномалии глаз еще окончательно не выяснен.

Косоглазие. Косоглазие является следствием неодинаковой остроты зрения на оба глаза из-за аномалии рефракции и ослабления бинокулярного зрения. Анализ семейных случаев врожденного косоглазия подтверждает наследственный его характер. Описаны разные типы наследования, скорее всего оно обусловлено полигенно.

Нарушение цветоощущения. Нарушения восприятия цветов передаются по наследству. Тип передачи рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, как и при гемофилии. Матери — носители гена цветовой слепоты передают заболевание сыновьям. Женщины также могут быть цветослепыми, но в том случае, когда они являются гомозиготами по гену цветовой слепоты. В популяции около 5 % мужчин и 0,5 % женщин страдают цветовой слепотой. Предполагается, что каждая шестая женщина является носителем гена этого заболевания. Среди больных синдромом Шерешевского — Тернера, у которых только одна X-хромосома, цветослепые встречаются чаще.

Чаще встречается слепота на красный (протанопия) и зеленый (дейтеранопия) цвета. Слепота на синий цвет (тританопия) встречается очень редко, и поэтому характер ее наследования не ясен.

Еще реже наблюдается потеря восприятия всех цветов (монохромазия), которая сочетается с нистагмом, светобоязнью, центральной скотомой, астигматизмом, нукталопией, пигментным ретинитом, дегенерацией желтого пятна, атрофией зрительного нерва. Наследуется она аутосомно-рецессивно.

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕК И СЛЕЗНЫХ ПУТЕЙ

Анкилоблефарон (сращение век и укорочение глазной щели). Это редкое заболевание. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Врожденный птоз (опущение век). Заболевание обусловлено слабостью мышцы, поднимающей верхнее веко. Наследуется доминантно.

Эпикант (полулунная кожная складка, прикрывающая внутреннюю спайку века). Эпикант наблюдается у всех детей во внутриутробном периоде. С ростом спинки носа он исчезает. У лиц монголоидной расы, у которых низкая и широкая переносица, эпикант наблюдается и во взрослом периоде жизни. Для европеоидной расы эпикант не характерен. Он наблюдается у больных с болезнью Дауна. Наследуется эпикант доминантно.

Врожденный блефарофимоз (сочетание укорочения глазной щели с птозом и эпикантом). Больные ходят с запрокинутой назад головой. Заболевание наследуется доминантно.

Дистрихоз (двойной ряд ресниц). Ресницы растут по переднему и заднему ребру век. Это вызывает постоянное раздражение склеры и роговицы глаза.

Врожденный заворот век. Также приводит к раздражению глазного яблока. Наследуется, как и дистрихоз, аутосомно-доминантно.

Ксантелазмы. Это бурые пятна, расположенные на веках. Ксантелазмы — это проявление гиперхолестеринемии и гиперлипемии. Проявляются они в зрелом и пожилом возрасте.

Дакриоцистит. Кроме приобретенного дакриоцистита бывает и наследственный у лиц, у которых наблюдается уплощение носа и уменьшение размеров носовых раковин. Наследуется доминантно.

АПЛАЗИЯ И ДИСПЛАЗИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

Микрофтальм. Малые размеры глазного яблока. Этот дефект обычно сочетается с малыми размерами орбит. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Анофтальм (отсутствие глазного яблока). Наблюдается наследственная аутосомно-рецессивная форма заболевания, а также при хромосомных aberrациях (синдром Патау).

Криптофтальм. Очень редкий дефект, при котором нет разреза глазной щели. Кожа лба переходит в кожу щеки. Глазное яблоко под кожей или полностью отсутствует, или недоразвито (микрофтальм или анофтальм). Криптофтальм обычно сочетается с аномалиями других органов и систем. Наблюдавшиеся случаи соответствуют аутосомно-рецессивным формам наследования.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СКЛЕРЫ И РОГОВИЦЫ

Склеророговица. Редкое заболевание, при котором нет четкой границы между склерой и роговицей. В области роговицы отмечается матовая белесоватая ткань, васкуляризованная как склера. Описаны доминантные, более легкие, и рецессивные, более тяжелые, формы.

Меланоз склер (темные склеры). Может быть как диффузный, так и локальный. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Мегалокорнеа (гигантская роговица). Рецессивное заболевание, сцеплено с X-хромосомой. Болеют мужчины. У женщин — носительниц патологического гена бывает незначительное увеличение роговицы. Описаны аутосомно-доминантные формы. Гигантская роговица наблюдается при врожденной глаукоме.

Плоская роговица. В каталоге Маккьюсика (1976) она отнесена к аутосомно-рецессивным заболеваниям.

Кератоконус и кератоглобус. Изменение формы роговицы в виде конуса (кератоконус) или шара (кератоглобус). Наследуется как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно с разной степенью пенетрантности. Кератоконус наблюдается при синдроме Марфана.

Дистрофия роговой оболочки. Бывает узловатая, пятнистая и решетчатая. Заболевание развивается после 40 лет. Наиболее частая узловатая форма, при которой на роговице появляются пятна в виде хлебных крошек. При решетчатой форме отмечаются полосы, радиально идущие от центра к периферии. Обе формы наследуются доминантно. Пятнистая форма — аутосомно рецессивная. Начинается в детские и юношеские годы. На роговице развиваются точечные помутнения, которые с возрастом прогрессируют. В фибробластах роговицы выявлены кислые мукополисахариды. На основании этого некоторые авторы считают пятнистую дистрофию сетчатки проявлением локального мукополисахаридоза.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ХРУСТАЛИКА

Микросферофакция (уменьшение размеров хрусталика и увеличение его сферичности). Часто сочетается с другими наследственными заболеваниями (синдром Марфана, Альберта и др.). Анализ наблюдавшихся случаев подтверждает аутосомно-рецессивный тип наследования.

Врожденная эктопия хрусталика. Смещение хрусталика относительно зрачка и оптической оси глаза. Может сочетаться с эктопией зрачка и реже бывает как самостоятельное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, а также при синдроме Марфана. Описаны поздние формы эктопии хрусталика, которые развиваются после 20 лет. Наследуются они доминантно.

Мягкие катаракты. Это врожденные катаракты, которые проявляются в детском возрасте. Различают несколько типов: *слоистые (зонулярные), ядерные, полярные передние и задние.* Типы наследования разные, но в основном аутосомно-доминантные.

Пресбиальная и сенильная катаракты чаще встречаются у лиц с недостаточностью фермента ГбФД.

ИЗМЕНЕНИЕ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

Болезнь Вагнера (гиалоидно-ретиальная дегенерация). Оптическая разряженность стекловидного тела, выявляющаяся в виде тяжей. Диагностируется она при биомикроскопии. Позже наступают дегенерация сетчатки, склероз сосудов хориоидеи, атрофия зрительного нерва, отслойка сетчатки, помутнение хрусталика. Наследуется аутосомно-доминантно.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Аниридия (отсутствие радужной оболочки). Вернее, резкое увеличение диаметра зрачка. Радужная оболочка сохраняется только на периферии.

Аниридия часто сочетается с другой патологией глаза, как-то: гипоплазия центральной ямки сетчатки, микрофтальм, катаракта, колобома хрусталика и др.

Она часто приводит к глаукоме. Наследуется аутосомно-доминантно.

Колобома радужки (дефект радужной оболочки в виде выемки или окошечка в ней). Колобома радужки мо-

жет быть как самостоятельным заболеванием, так и в сочетании с колоболой сосудистой оболочки. Наследуется аутосомно-доминантно.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

Колобома желтого пятна. Наблюдаются наследственные формы колобомы желтого пятна, а также приобретенные вследствие перенесенного внутриутробного хориондита. Наследственная форма колобомы желтого пятна передается аутосомно-доминантно.

Тапеторетинальная дистрофия сетчатки. Это сборная группа заболеваний, при которой происходит изменение эпителия сетчатки. В эту группу относятся:

Пигментная дистрофия сетчатки. Описаны аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, а также сцепленные с полом формы заболевания. Проявляется как в юношеском возрасте, так и во взрослом периоде жизни. Пигментная дегенерация сетчатки может быть как самостоятельным заболеванием, так и одним из симптомов других наследственных болезней (**болезни Лоуренса — Муна — Барде — Бидля, болезни Ниманна — Пика, амавротической идиотии и др.**).

Врожденный амавроз Лебера. Это аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется пигментной дистрофией сетчатки, а иногда в сочетании с атрофией зрительного нерва. Развивается обычно в младенческие годы. Клинически проявляется резким снижением зрения, особенно центрального, светобоязнью, нистагмом.

Извилистая атрофия сетчатой и сосудистой оболочек глаза. Аутосомно-рецессивное заболевание, которое проявляется вначале куриной слепотой, а в дальнейшем появляются поля обширной атрофии в области заднего полюса глаз. Поражается пигментный и хориокапиллярный слои. Зрение у больных резко снижается.

Хориоидермия. Рецессивное заболевание, сцепленное с полом. Болеют лица мужского пола. Проявляется отсутствием пигментного эпителия и сосудистой оболочки вокруг желтого пятна, вследствие чего снижается зрение.

Болезнь Огуши (куриная слепота, сочетающаяся со снижением ощущения синего цвета). При осмотре глазного дна такого больного, находящегося в темноте, каких-либо изменений не находят. После пребывания на свету наблюдается обесцвечивание глазного дна. Это редкое за-

болевание, которое наследуется аутосомно-рецессивно. Чаще встречается у жителей Японии.

Описан и другой вариант куриной слепоты, при котором на глазном дне определяются множественные беловатые пятнышки, а также обесцвеченность диска зрительного нерва. Заболевание начинается в детстве. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Дистрофия желтого пятна. Наблюдаются врожденные формы заболевания, а также фенокопии. Вследствие дегенеративных изменений желтых пятен у больных понижается дневное цветовое зрение и сохраняется сумеречное. Маккьюсик описывает это заболевание в разделе наследственных признаков человека, сцепленных с полом.

Ретинобластома. Это злокачественная опухоль сетчатой оболочки глаза. Наследуется как аутосомно-доминантно, так и рецессивно.

Врожденное поражение сетчатки в виде выпадения функции палочек (гемералопия) или колбочек наблюдается также при таких заболеваниях, как альбинизм.

ПОРАЖЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Атрофия зрительного нерва. Наблюдается несколько форм атрофии зрительного нерва. Аутосомно-рецессивная форма проявляется в детстве. Характеризуется побледнением височных половин дисков зрительных нервов и сужением артерий сетчатки. Лебер описал другой вид атрофии зрительных нервов, который проявляется у мужчин после наступления полового созревания. Характеризуется двусторонним ретробульбарным неритом с центральной скотомой и нарушением цветоощущения. Этот тип сцеплен с X-хромосомой.

Псевдонефрит (псевдоотек зрительного нерва). Описаны несколько случаев отека соска зрительного нерва, передающегося из поколения в поколение доминантно. Предполагается, что причиной псевдоотека могут быть погруженные друзы соска зрительного нерва.

ГЛАУКОМА [ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ]

Предполагается, что около 20 % случаев глаукомы имеет наследственную природу. Тип наследования аутосомно-доминантный. В доклинической стадии это заболевание можно выявить с помощью кортикостероидного

теста. При введении кортикостероидов в конъюнктивальный мешок повышается внутриглазное давление. Большинство больных глаукомой не ощущают вкуса раствора фенилтиокарбамида.

Врожденная глаукома (гидрофтальм, буфтальм — бычий глаз). Внутриутробно у ребенка в результате повышения внутриглазного давления увеличивается глазное яблоко. Внутриглазное давление повышается вследствие разрастания эмбриональной мезодермы в переднем углу глаза. Это аутосомно-рецессивное заболевание. Бычий глаз наблюдается также при синдроме Леви (глазномозговопочечный синдром), при котором наряду с буфтальмом наблюдается отставание в психическом развитии, катаракта, витаминно-D-резистентный рахит, аминокислотурия вследствие уменьшения образования аммиака и слуха (слепоглухонемые): синдром Ушера, Альпорта, Крама, Акбария и др. У этих больных отмечается врожденная катаракта в большом проценте случаев.

Здесь мы остановились на наиболее изученных наследственных заболеваниях глаз. В каталоге В. Маккьюсика (1976) и справочнике Л. О. Бадаляна (1971) отмечено много других форм, однако из-за редкости случаев тип наследования их окончательно не установлен.

Глава 22

НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СЛУХА

Из наследственных заболеваний органа слуха наиболее частыми являются врожденная глухонмота и отосклероз. В формировании органа слуха принимают участие многие гены. Мутация одного из них или нескольких может быть причиной различных отклонений А. Мортон (1968) на основании математического анализа установил, что существует 35 рецессивных генных локусов в разных хромосомах, мутации которых в гомозиготном состоянии могут быть причиной глухоты. В популяции 16 % фенотипически здоровых индивидов являются гетерозиготными носителями генов глухоты. Кроме того, многие формы глухоты определяются доминантными генами. Бибер и Вальтер (Biber, Walter, 1979) считают, что существует не менее 60 генных локусов, ответственных за развитие глухоты.

Врожденная и наследственная глухота является гетерогенными заболеваниями. Поэтому в семьях, где оба родителя глухие, могут родиться хорошо слышащие дети, так как глухота у отца и матери могли быть обусловленными гомозиготностью по разным генным локусам.

Наследственно обусловленные нарушения слуха могут быть как самостоятельным заболеванием, так и сочетаться с аномалиями других органов и систем (нервной системы, внутренних органов, кожи, костной системы).

Б. В. Конигсмарк и Р. В. Горлин (1980) обобщили свои наблюдения и данные мировой литературы в специальной монографии, в которой отмечают, что в большинстве случаев глухота сочетается с аномалиями других органов и систем. Авторы выделяют 40 типов наследственной глухоты как самостоятельного заболевания — в зависимости от типа наследования и начала заболевания. Она может быть обусловлена поражением слухового нерва или кортиева органа (нейросенсорная глухота), а также звукопроводящего аппарата (например, при отосклерозе).

Наследственная глухота, обусловленная поражением звукопринимающего аппарата, чаще всего (в 60—70 %) наследуется аутосомно-рецессивно.

Для нее характерно то, что утрата слуха прежде всего происходит на высокие тона и сохраняется восприятие низких тонов, так как процесс обычно начинается с основания улитки. При аутосомно-доминантных формах, которые наблюдаются в 20—30 % случаев, аудиограмма носит плоский характер, а при сцепленных с X-хромосомой формах глухоты, которые наблюдаются в 2 % случаев, обычно на всех частотах сохраняются остатки слуха (Б. В. Конигсмарк и Р. В. Горлин, 1980).

Наследственная глухота обычно бывает двусторонней. Односторонняя наследственная глухота встречается редко — обычно при доминантных формах с неполной пенетрантностью патологического гена.

В одних случаях глухота проявляется сразу при рождении ребенка, и тогда, естественно, ребенок будет немым (глухонемой), а в других случаях она развивается позже. Если ребенок к тому времени научился говорить, то немота не развивается и речь может сохраниться.

В зависимости от того, какие отделы внутреннего и

наружного уха поражены, выделяют несколько вариантов глухонемоты.

Тип Мишеля — полное недоразвитие внутреннего уха (улитка и вестибулярные каналы).

Тип Миндини — Александра — недоразвитие только одной улитки, незрелые вестибулярные каналы.

Тип Бинга — Зибеманна — недоразвитие перепончатого лабиринта, особенно кортиева органа, при хорошем развитии костного лабиринта.

Описаны формы глухоты, при которых поражается среднее ухо. Так, при типе Зибеманна в среднем ухе обнаруживаются микседематозные изменения, которые являются результатом задержки эмбрионального развития.

В. Маккьюсик (1976) наследственные нарушения слуха делит на глухонемоту и невральную глухоту. При глухонемоте поражается лабиринт, а нередко и вестибулярный аппарат. Заболевание проявляется с первых дней после рождения. При невральной глухоте ребенок сразу после рождения слышит, а глухота развивается позже. При невральной глухоте вестибулярные функции сохраняются. Б. В. Конингсмарк и Р. В. Горлин такого деления не делают, так как и при глухонемоте в той или иной степени поражается не только кортиев орган, но и слуховой нерв, поэтому наследственную глухоту они определяют как нейросенсорную.

Глухота наблюдается при ряде заболеваний, сопровождающихся дефектом ушной раковины и ушного прохода. В одних случаях она носит проводниковый характер при сохранности внутреннего уха, в других — сочетается с нейросенсорной глухотой.

Большой раздел представляют наследственные нарушения слуха, сочетающиеся с поражением глаз. Это прежде всего синдром Ушера — нейросенсорная глухота и пигментный ретинит. У больных нейросенсорная глухота сочетается с вестибулярной гипофункцией и некоторой умственной отсталостью. Снижение зрения наступает в 10-летнем возрасте и постепенно прогрессирует, но еще раньше может наблюдаться ночная слепота. Наследуется аутосомно-рецессивно. Частота носительства патологического гена 1 : 100. У гетерозигот может отсутствовать реакция вестибулярного аппарата на вращение, понижена темновая адаптация, наблюдается легкая тугоухость.

Нейросенсорная глухота может сочетаться с дегенерацией сетчатки и сахарным диабетом (**синдром Альстрема**). У больных в течение первых двух лет жизни выявляется прогрессирующее снижение зрения, в семилетнем возрасте — нарушение слуха, а во втором-третьем десятилетии жизни — признаки диабета. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Нейросенсорная глухота наблюдается при **синдроме Кокейна**. Это редкое заболевание, при котором дети отстают в росте, они исхудавшие (кахектическая карликовость), имеют старческий внешний вид, умственно отсталые. У них наблюдается дегенерация сетчатки. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Описана нейросенсорная глухота в сочетании с другими аномалиями глаз (близорукость, офтальмоплегией, криптофтальмом, атрофией зрительных нервов, дистрофией роговицы, а также в сочетании с поражением периферических нервов).

Большую группу составляют нарушения слуха при наследственных нарушениях костной системы: несовершенный остеогенез, мраморная болезнь, болезнь Педжета, краниометафизарная дисплазия, черепно-лицевой дизостоз Крузона, акроцефалосиндактиля (**синдром Апера**), челюстно-лицевой дизостоз (**синдром Франческетти—Клейна**) и др. При этих заболеваниях наблюдаются как первичное недоразвитие слухового анализатора, так и сдавление слухового нерва в костном канале, а также изменение среднего уха. Поэтому глухота носит как проводниковый, так и смешанный характер. Эти заболевания встречаются редко. Некоторые из них описаны в главе наследственных заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также в главе заболеваний зубочелюстного аппарата.

Описаны сочетанные нарушения слуха с заболеваниями покровных тканей (кожи, волос, ногтей).

Наиболее частыми среди них является **синдром Варденбурга** — сочетание нейросенсорной глухоты с частичным альбинизмом кожи и волос, гетерохромией радужек, телекантусом (широко расставленные глазные яблоки, со сросшимися бровями — синофриз). У них отсутствует кортиев орган, у большинства больных наблюдаются вестибулярные расстройства. Наследуется аутосомно-доминантно.

Нейросенсорная глухота наблюдается при общем кож-

но-глазном альбинизме, при пегости (очаговом альбинизме), при синдроме Леопарда. Этот сложный синдром, проявляющийся пигментными пятнами типа веснушек, которые проявляются уже при рождении, изменением сердца, гипертелоризмом, стенозом легочной артерии, патологией половой сферы, низким ростом и нейросенсорной глухотой при генерализованном шиповидном гиперкератозе, кератопахидермии, ангидрозе, ониходистрофии, сочетающейся с аномалией зубов и пальцев рук и ног.

Большую группу среди глухонемых составляют больные синдромом Альпорта — прогрессирующей нейросенсорной глухотой с прогрессирующим нефритом. В генетическом плане это гетерогенное заболевание, наиболее частые случаи аутосомно-доминантного наследования.

Описаны случаи нейросенсорной глухоты при заболеваниях нервной системы, эндокринных желез, при хромосомных заболеваниях и наследственных нарушениях обмена веществ. В одних случаях они носят проводниковый характер, в других — смешанный или нейросенсорный.

На втором месте после нейросенсорной глухоты стоит глухота, обусловленная отосклерозом. Многочисленные исследования семейных случаев заболевания подтверждают наследственный характер его с аутосомно-доминантным типом наследования и пенетрантностью гена около 50 %. Но проявляется он не сразу после рождения, а обычно в пожилом возрасте.

При отосклерозе происходит склерозирование связки, укрепляющей подножную пластину стремячка в овальном окошечке, или склерозирование круглого окошечка. Вследствие этого стремячко становится неподвижным, колебания барабанной перегородки не передаются на внутреннее ухо, у больного выпадает воздушная проводимость звуков, а костная проводимость сохраняется. Поэтому больные могут пользоваться слуховыми аппаратами. Вестибулярная функция не страдает. Частота заболевания в популяции составляет 3 : 1000. Риск передачи заболевания детям такого больного равняется вероятности образования зигот, несущих патологический ген (50 %), умноженной на пенетрантность патологического гена (50 %), т. е. $0,5 \times 0,5 = 0,25$ %.

В. Гананавичюс и М. Винслаускас считают, что отосклероз — не однородное заболевание. Он обусловлен мутацией различных генов, детерминирующих развитие костного лабиринта.

Анкилоз стремячка наблюдается и при заболеваниях, при которых страдает костная система — незавершенный остеогенез и др. Бретлан (Bretlan, 1976) высказывает предположение, что отосклероз — это энзимопатия. У больных отмечается дефицит лизосомальных гидролаз, из-за чего происходит фокальное спонгиозное разрастание кости, которое начинается у овального окошечка и захватывает костный лабиринт. Эти участки костной ткани содержат много кровеносных сосудов и костный мозг.

Глава 23

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗУБОВ И ПОЛОСТИ РТА

Поражение зубочелюстного аппарата наблюдается при ряде наследственных заболеваний опорно-двигательного аппарата и кожи, а также как самостоятельные заболевания без вовлечения в процесс других систем и органов. Рассмотрим эти заболевания.

Незаращение верхней губы и незаращение нёба. Незаращение верхней губы бывает как самостоятельное заболевание, так и в сочетании с незаращением нёба. Незаращение губы чаще встречается у лиц мужского пола. Слева оно встречается чаще, чем справа. По данным экспертов ВОЗ (1971), с увеличением возраста отца в момент зачатия отмечается тенденция к нарастанию частоты этой аномалии у детей (рис. 63).

Незаращение нёба встречается реже, чем незаращение губы. Оно чаще наблюдается у лиц женского пола. В генетическом отношении это два разных заболевания. Наследуются эти дефекты полигенно. Это подтверждается близнецовыми исследованиями, а также нахождением микросимптомов заболевания у родителей пробанда со спорадическими случаями заболевания. Рудиментной формой расщепления нёба является расщепление языка (рис. 64).

Незаращение нёба наблюдается при ряде аутосомно-доминантных наследственных заболеваний: **синдромах Аперта, Марфана, ключично-лицевом и ключично-черепном дизостозе, аутосомно-рецессивном (диастрофическая карликовость) и при хромосомных заболеваниях синдроме Патау, синдроме Эдвардса.**

Описан ряд других аномалий челюстно-лицевого ап-



Рис. 63. Незарощенные губы
(по В. С. Коваленко)



Рис. 64. Расщепление твердого нёба
(по В. С. Коваленко)

парата. Безобидной аномалией являются **прогения** и ее разновидности, которые наследуются аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью.

В руководстве К. Штерна (1965) представлена фотография четырех лиц из разных поколений Габсбургов, у которых на протяжении четырех столетий (1459—1895) прослеживалось особое строение нижней челюсти — узкая выступающая вперед нижняя челюсть, отвисшая нижняя губа, из-за чего рот оставался полуоткрытым (габсбургская губа). Тип наследовался аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью.

Редким заболеванием является **волосатый и складчатый язык**. Это редко диагностируемое заболевание, так как оно больших неприятностей больным не причиняет, и они к врачам не обращаются. При волосатом языке отмечаются удлинение и утолщение нитевидных сосочков и увеличение содержания в них пигмента (черный язык).

При складчатом языке на его спине отмечаются глубокие борозды, расположенные симметрично. Вдоль средней линии языка сохраняется глубокая борозда. Язык увеличен в размере.

Незаращение губы и нёба сочетается с целым рядом заболеваний лицевого скелета, а также конечностей, как-то:

Синдром Ниста. Расщепление нёба сочетается с запавшей переносицей, круглым лицом, короткой шеей, укорочением конечностей, косолапостью, выступающими коленями, выраженным поясничным лордозом и грудным кифозом. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования.

ЕЕС-синдром. При этом заболевании расщепление губы и нёба сочетается с малым количеством зубов или отсутствием их. Коронки зубов имеют коническую форму. Также отмечаются эктродактилия, эктодермальная дисплазия, клешневая деформация и смешанная глухота. Наследуется аутосомно-доминантно с низкой пенетрантностью.

Ухо-нёбно-пальцевой синдром. При этом синдроме глухота и расщепление нёба сочетаются с уплощением средней части лица, выступающими бровями, широкой переносицей, антимонголоидным разрезом глазных щелей (вид боксера), выступающим затылком, короткими широкими пальцами, нередко с перемычками между пальцами и снижением интеллекта. Наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Болеют мальчики. У женщин-гетерозигот выделяются боковые части надбровных дуг, наблюдаются небольшие аномалии скелета.

Черепно-лицевой дизостоз Крузона. Это очень тяжелое уродство. У больных отмечаются ранний синостоз костей черепа, гипоплазия средней части лица, широкая переносица, мелкие орбиты, из-за чего происходит выпячивание глазных яблок, гипоплазия верхней челюсти и верхней губы, крючковатый нос, относительная прогения нижней челюсти (выступающая вперед нижняя челюсть), неполное смыкание зубов, клювовидный нос. Поражение лицевого скелета сочетается с поражением костей конечностей в виде синдактилии, цефалодактилии. Наследуется аутосомно-доминантно с полной пенетрантностью.

Челюстно-лицевой дизостоз Франческетти — Клейна. Проявляется антимонголоидным разрезом глазных щелей, выворотом век, колобомой на верхних и нижних веках, гипоплазией верхней челюсти, высоким нёбом, рудиментарными зубами, недоразвитой нижней челюстью (впалый подбородок), из-за чего создается впечатление птичьего лица, недоразвитием ушной раковины с частич-

пой или полной глухотой. Наследуется аутосомно-доминантно.

Пальце-рото-лицевой синдром. Это тяжелое уродство, как и синдром Крузона. При нем происходят большие изменения лицевого черепа и конечностей. Отмечаются расщепление челюсти и языка на уровне латеральных резцов и клыков, расщепление нёба, латеральное смещение внутреннего угла глаз, маленькие ноздри. Одновременно с этим происходит сращение пальцев рук и ног. Это доминантное заболевание, сцепленное с X-хромосомой. Болеют девочки. Для лиц мужского пола эта аномалия летальна.

Херувизм (фиброзная дисплазия челюстей). При этом заболевании происходит увеличение нижней челюсти, начинающееся в первые годы жизни и постепенно прогрессирующее почти до 20-летнего возраста. Одновременно с костными изменениями происходит увеличение подчелюстных лимфатических узлов, что еще больше подчеркивает клиническую картину заболевания. Лица этих детей похожи на рисуемых ангелочков — херувимов (отсюда и название заболевания). На рентгенограммах челюстей отмечаются очаги кистозных изменений. Поэтому заболевание еще называется семейная доброкачественная гигантоклеточная опухоль челюстей. Заболевание протекает доброкачественно. Наследуется аутосомно-доминантно.

Синдром Халлермана — Стрейфера — Фанкони. Черепно-нижнечелюстная дисморфия, проявляющаяся недоразвитием нижней челюсти (микрогения) и аномалией расположения зубов, микрофтальмом и врожденной катарактой. Тип наследования окончательно не установлен. Возможно, это — эмбриопатия.

Синдром Папийон-Леаж — Псома. Орото-фацио-дигитальный синдром. Проявляется гипертелоризмом с узким носом, укорочением средней части верхней губы, множественными трещинами зубов, язык плотный, короткий, фиксированный уздечкой, гипоплазия нижней челюсти, облысением, синдактилией, клино-кампто- или полидактилией, психическим недоразвитием, тремором. Болеют женщины. Для лиц мужского пола указанная аномалия летальна. Наследуется аутосомно-доминантно.

Синдром Робена. Врожденная микрогнатия с глоссоптозом. Из-за глубокого расположения языка развивается ротовое свистящее дыхание, нарушается глотание, часты асфиксии из-за патологического положения языка,

аспирационные пневмонии. Тип наследования не установлен окончательно.

Б. Лайбер и Л. Ольбрих (1974) указывают на 17 синдромов нижней челюсти, при которых в одних случаях поражается и глазное яблоко, а в других глазное яблоко в процесс не вовлекается. Все они возникают вследствие нарушения развития первого сегмента челюстной дуги, как результат генной мутации с нерегулярным доминантным типом наследования.

Описаны менее тяжелые аномалии зубов в сочетании с поражением слухового анализатора и пальцев.

Доминантная ониходистрофия. Коронки зубов имеют коническую форму (многие зубы отсутствуют), ногти маленькие, расщепленные. Сочетается с нейросенсорной глухотой. Наследуется аутосомно-доминантно.

Ушно-зубная дисплазия. У больных происходит позднее прорезывание молочных зубов и отсутствуют малые коренные. Коронки зубов булавовидно утолщены (глободонтия). Сочетается с нейросенсорной глухотой. Наследуется аутосомно-доминантно.

Поражение зубов наблюдается при ряде диффузных костных изменений.

Мраморная болезнь (Альберс-Шенберга). При мраморной болезни происходит диффузный склероз как плоских, так и трубчатых костей, в том числе склероз челюстей, придаточных полостей носа, уменьшение и облитерация пульповой камеры, аномалия прорезывания зубов и повышенная их стираемость. Эмаль зуба нередко приобретает белый, меловидный цвет, становится рыхлой. Зубы некротизируются, а в дальнейшем полностью разрушаются. Это редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования.

Незавершенный остеогенез. При этом заболевании наряду с поражением трубчатых костей отмечается изменение челюстей и зубов. Зубы маленькие, с недоразвитыми тонкими корнями. Вскоре после прорезывания эмаль отделяется от дентина. Лишенные эмали зубы становятся полупрозрачными, янтарного цвета, быстро стираются и разрушаются. Наследуется заболевание аутосомно-доминантно.

Дисплазия Капдепона. При этом заболевании эмаль слущивается, как и при незавершенном остеогенезе, но не на всем зубе, а островками она сохраняется. Лишенный эмали зуб становится прозрачным, а потом приоб-

ретает коричневую или темную окраску (наследственный черный зуб). Зубы становятся мягкими, быстро стираются вплоть до десен. Полость зуба облитерируется, пульпа дегенерирует, становится малоблезненной, а в дальнейшем атрофируется. Тут поражаются производственные эктодермы (эмаль) и мезодермы (дентин). Наследуется аутосомно-доминантно.

Поражение зубов происходит при ряде наследственных заболеваний кожи, которые описаны в соответствующей главе.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия (Книста — Сименса). При этом заболевании недоразвиты все произвольные эктодермы, в том числе и зубы. У больных наблюдается по нескольку зубов. Одновременно с дефектом зубообразования отмечается отсутствие желез и слизистой оболочки глотки, гортани, бронхов, пищевода, из-за чего эти больные подвержены респираторным заболеваниям. Наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой. Болеют лица мужского пола. В свое время Ч. Дарвин описал семью, в которой на протяжении 4 поколений у мужчин наблюдалось недоразвитие зубов. На обеих челюстях наблюдалось не больше 12 зубов. Женщины не болели.

Ладонно-подошвенный кератоз Лефевра — Папийона. У больных наряду с поражением кожи отмечается аномалия прорезывания и расположения зубов. У них рано появляются кариес молочных зубов, гингивит, а в дальнейшем — тяжелый парадонтоз с образованием альвеолярных карманов, дистрофия альвеолярных отростков и выпадение зубов. После выпадения молочных зубов процесс прекращается. После прорезывания постоянных зубов аналогичный процесс повторяется. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования.

Глава 24

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ И КОЖНЫХ ПРИДАТКОВ

Клиника наследственных заболеваний кожи изучена хорошо, однако патогенетические механизмы развития наследственных заболеваний изучены только нескольких из них, а поэтому классификация их строится на морфологических особенностях того или иного дерматоза. Наи-

более полная классификация наследственных заболеваний кожи представлена К. Н. Суворовой и А. А. Ананьевым (1977). Наследственные дерматозы они делят на три группы:

1. Дерматозы, обусловленные поражением гамет родителей. Это истинные генодерматозы. В их развитии имеют значение изменения единичного гена.

2. Дерматозы, в развитии которых наследственность играет роль предрасполагающего фактора. Это полигенно или мультифакториально обусловленные дерматозы.

3. Дерматозы, сопровождающие другие наследственные молекулярные или хромосомные болезни.

Группу генодерматозов авторы, в свою очередь, разделяют на 6 подгрупп: нарушение пигментации, нарушение кератизации, буллезные генодерматозы, врожденные диспластические болезни, факоматозы, абиотрофические и дистрофические генодерматозы.

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся заболевания из указанных подгрупп.

НАРУШЕНИЯ ПИГМЕНТАЦИИ КОЖИ

Альбинизм. Наблюдается несколько форм альбинизма: *полный, неполный и частичный*. При полном альбинизме у больных депигментированы кожа, волосы, радужка. Эти больные повышено чувствительны к солнечному облучению, которое у них легко вызывает ожоги.

Полный альбинизм нередко сочетается с нарушением зрения и врожденной глухотой, что указывает на плеiotропное действие гена. Нередко у этих больных наблюдается ряд дефектов внутренних органов. Заболевание обусловлено отсутствием фермента тирозиназы, превращающего тирозин через ряд промежуточных продуктов до меланина. В меланоцитах больных полностью отсутствует этот фермент. Предполагается заболевание аутосомно-рецессивно. Предполагается, что около 1,5 % людей на земном шаре являются носителями гена альбинизма в гетерозиготном состоянии.

При неполном альбинизме у больных снижена пигментация кожи и радужки. С годами пигментация усиливается. Дефектов внутренних органов при этой форме альбинизма не наблюдается. Он обусловлен снижением активности тирозиназы. Отмечены как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные типы наследования.

Частичный альбинизм (пегость, или белая пятнистость), например белая прядь волос. Это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью патологического гена. Появляется он уже при рождении. Обусловлен нарушением дифференциации меланоцитов (рис. 65). Частичный альбинизм не следует путать с витилиго — приобретенным частичным альбинизмом, который может возникнуть в любом возрасте при повреждении гипоталамо-гипофизарной области.

Нарушения пигментации кожи наблюдаются при ряде других наследственных заболеваний: а) синдроме **Чедиака—Хигаси**, при котором отсутствует пигментация кожи на за-



Рис. 65. Частичный альбинизм (по И. И. Потоцкому)

крытых участках тела и гиперпигментирована на открытых. Наследуется аутосомно-рецессивно; б) синдроме **Клейна—Варденбурга**. Очаги депигментации кожи и волос, как и при частичном альбинизме, сочетаются с одновременным поражением различных органов, как-то: аномалия костей лица, деформация орбит, врожденная тугоухость или глухота, сросшиеся брови, маленький рост и др. дефекты. Наследуется аутосомно-доминантно.

Меланизм. Состояние, противоположное альбинизму. Проявляется гиперпигментацией кожных покровов уже при рождении, которая с годами усиливается. Пигментация особенно выражена в области кожных складок — на сгибательных поверхностях локтевых суставов и в местах давления на кожу. Реже заболевание проявляется

множественными меланоцитарными невусами. Наследуется аутосомно-доминантно.

Веснушки (эфелиды). Чаще наблюдаются у блондинов и лиц с рыжим цветом волос и голубыми радужками. Это светло-коричневые пятна на коже, которые проявляются уже в раннем возрасте. Весной и летом под влиянием солнечного облучения они усиливаются. В пигментированных участках кожи отмечаются удлиненные меланосомы, в которых под влиянием солнечного облучения вырабатывается пигмента больше, чем в окружающих участках кожи. Наследуется аутосомно-доминантно. Предполагается, что веснушки — результат нарушения репарации ДНК в клетках кожи лица.

Лентигиоз. Это гиперпигментация кожи в виде очагов разного размера и формы, чаще в виде полос, расположенных на лице, туловище и конечностях. По цвету они напоминают кофе с молоком, как при веснушках, а иногда бывают черного цвета. В других случаях одновременно с поражением кожи у больных отмечается лентигиоз тонкого кишечника, реже — желудка и толстого кишечника (синдром Пейтца — Турена — Егерса), который может приводить к непроходимости, а реже — и к злокачественному перерождению. Это аутосомно-доминантное заболевание с плеiotропным действием патологического гена. Проявляется заболевание в раннем детском возрасте или уже при рождении.

Недержание пигмента (синдром Блоха — Сульцбергера). На коже туловища и конечностей появляются пятна, которые трансформируются в гиперкератические бородавчатые узелки, а затем в пигментные пятна в виде брызг грязи. Пигментные пятна расположены в виде горизонтальных полос. Через несколько лет эти пятна исчезают и на их месте остаются участки атрофии кожи. Обнаруживается стадийность развития заболевания. В крови больных отмечается эозинофилия (до 50 %). Кожные проявления нередко сочетаются с поражением внутренних органов и нервной системы. Заболевание проявляется сразу же при рождении или на первом году жизни. Болеют девочки. Предполагается доминантный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. В гомозиготном состоянии ген летальный. Он летальный и для гемизиготных лиц мужского пола. Поэтому мальчики, носители данного гена, в большинстве случаев погибают внутриутробно.



Рис. 66. Пигментная ксеродерма, конечный этап болезни (по И. И. Потоцкому)

Пигментная ксеродерма. Это тяжелое заболевание, которое проявляется тем, что под влиянием солнечного облучения кожа на открытых участках (а иногда и на закрытых) краснеет, становится сухой, затем появляются пятна желто-бурого цвета, похожие на веснушки, или атрофические белые пятна, очаги истончения кожи, телеангиэктазии. При дальнейшем прогрессировании появляются бородавчатые разрастания, постепенно превращающиеся в базалиомы, спиналиомы, а иногда в саркомы или меланомы (рис. 66).

Поражается также и слизистая ротовой полости. Опухоли нередко метастазируют во внутренние органы. Наследуется как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно (более легкие формы). У гетерозигот наблюдается обильная веснушчатость. Наряду с очагами пигментации и сухости кожи на местах, подверженных солнечному облучению, отмечается ускоренное старение кожи. Нередко поражения кожи сочетаются с неврологическими осложнениями — от легких в виде арефлексии до тяжелых в виде синдрома Де Санктис — Каччионе (микроцефалия с прогрессирующей умственной отсталостью, карликовостью, спастическими парезами, недоразвитием гонад). Этот синдром наблюдается у гомози-

гот по патологическому гену и, по-видимому, обусловлен ускоренным отмиранием нервных клеток.

Пигментная ксеродерма в генетическом плане изучена более других генодерматозов (В. Ф. Жестянников, 1979; Ю. Ф. Корогодина и др., 1978; В. М. Михельсон, 1979). Это гетерогенное заболевание, относящееся к группе болезней репарации ДНК. При изучении фибробластов в культуре тканей выделено 6 вариантов этого заболевания. У многих больных понижена способность выщеплять димеры тимина и других пиримидиновых оснований, образующихся после ультрафиолетового облучения в молекуле ДНК, из-за дефекта гена, кодирующего синтез УФ-специфической эндонуклеазы. У некоторых больных нарушена репарация ДНК. Механизмы нарушения репарации ДНК при этом заболевании многообразны (Жестянников, 1979).

Кроме врожденного меланоза наблюдается приобретенный меланоз, обусловленный нарушением функции желез внутренней секреции, и прежде всего надпочечников, являющихся регулятором пигментного обмена. При недостаточности надпочечников (**болезнь Аддисона**) гормоны надпочечников не оказывают тормозящего влияния на гипофиз и в нем происходит усиленное образование гормона пигментного обмена (**интермедина**).

НАРУШЕНИЕ КЕРАТИЗАЦИИ

К этому заболеванию относится большая группа ихтиозиформных генодерматозов.

Ихтиоз. Это сборная группа заболеваний, куда входят врожденный вульгарный ихтиоз с аутосомно-доминантным типом наследования, ихтиоз с аутосомно-рецессивным типом наследования и ихтиоз, сцепленный с X-хромосомой, эластинчатый ихтиоз, врожденная ихтиозиформная эритродермия сухого и буллезного типа.

Наиболее легкой формой ихтиоза является врожденный вульгарный ихтиоз с доминантным типом наследования.

По степени выраженности ороговения кожи ихтиоз разделяют на *ксеродерму, простой ихтиоз, блестящий, или перламутровый, и змеевидный* (рис. 67).

При ихтиозе нарушаются кожное дыхание, кислотно-щелочное равновесие, наступает интоксикация организма.

При аутосомно-рецессивном и сцепленном с полом

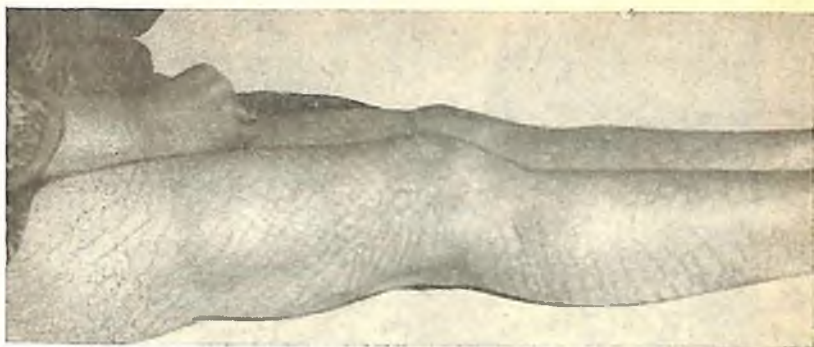


Рис. 67. Простой ихтиоз

ихтиозе ороговение более выражено, чем при доминантной форме. Кератоз наблюдается и в кожных складках. Кожа ребенка как бы покрыта панцирем, в трещинах, из которых выделяется плазма. Такие дети подвержены инфицированию и вскоре погибают.

Ихтиоз может сочетаться с поражением других органов и тканей, в том числе и нервной. Примером такого сочетания являются: **синдром Сьегрена — Ларсена** (сочетание ихтиоза с олигофренией, спастической диплегией и гипогенитализмом), **синдром Руда** (нейроэктодермальная дисплазия), т. е. врожденный факоматоз.

В основе ихтиоза лежит врожденная недостаточность усвоения витамина А (Б. Ю. Спиричев и Ю. И. Барашнев, 1977), однако тонкие механизмы этого дефекта не ясны. Так как витамин А входит в состав зрительного пигмента, то у больных ихтиозом одновременно наблюдаются зрительные расстройства, в основном из-за нарушения функции палочек (нарушение темновой адаптации, ночная слепота), при сохранности дневного зрения.

Фолликулярный дискератоз Дарье. Это редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое обычно проявляется в период полового созревания, хотя описаны случаи развития заболевания на первом году жизни.

Клинически проявляется множественными папулезными высыпаниями величиной от булавочной головки до горошины. Они коричневого цвета, покрытые плотно сидящими чешуйками, напоминающими форму шипиков. При их удалении обнаруживается сухая кожа. Поражаются различные участки туловища, лица, конечностей. В кожных складках появляются мокнущие разрастания,



Рис. 68. Кератодермия ладоней (по И. И. Поттоцкому)

издающие неприятный запах. На тыльной поверхности кистей и стоп наблюдаются бородавчатые разрастания. Ногти исчерчены продольными полосами, ломкие, в белых пятнах. Реже папулезные разрастания наблюдаются и на слизистых ротовой полости, прямой кишки, половых органов. Наряду с поражением кожи у больных отмечается нарушение функции эндокринных желез, особенно щитовидной и вилочковой, а также умственное недоразвитие. У них также отмечается дефицит Т-системы иммунитета. Кожный тест на канканавин у них отрицательный (Т-система), а ответ на фитогемагглютини (В-система) не изменен. Поэтому предлагается использовать канканавиновый тест для диагностики и дифференциальной диагностики фолликулярного кератоза.

Наследственная ладонно-подошвенная кератодермия. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте и клинически выражается роговыми наслоениями на ладонях и подошвах, отграниченными от здоровой кожи красной каймой (рис. 68). Реже наблюдаются роговые наслоения и на других участках тела, особенно на коленях и локтях. На этом основании выделяют несколько форм кератодермий по имени авторов, впервые их описавших (до 10 форм).

Аутосомно-доминантные формы имеют более легкое течение. При них меньше вовлекаются в процесс другие участки кожи. При аутосомно-рецессивных формах из-

менения наблюдаются и на туловище и конечностях. При форме Папийона — Лефевра одновременно с поражением кожи наблюдается недоразвитие зубочелюстного аппарата.

БУЛЛЕЗНЫЕ ГЕНОДЕРМАТОЗЫ (ЭПИДЕРМОЛИЗ)

Это тоже сборная группа заболеваний (Н. А. Торсуев и др., 1979). У этих больных даже незначительная травма приводит к образованию пузырей с прозрачным или геморрагическим содержимым. Так как пузыри образуются внутриэпителиально, под роговым слоем, то после их заживления рубцов не образуется. Это простая форма буллезного дерматоза, или болезнь Кибнера. В других случаях на месте пузырей остаются рубцы, так как последние образуются субэпителиально. Это дистрофическая форма эпидермолиза (рис. 69).

Буллезные генодерматозы наследуются как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Протекают они по-разному. Наиболее легкой формой является летний буллезный эпидермолиз кистей и стоп (**синдром Вебера — Коккейна**) как вариант простого эпидермолиза. Это аутосомно-доминантная форма. Проявляется он в юношеском возрасте или у взрослых. Пузыри образуются только на кистях и стопах, обычно в летнее время. Их появление провоцируется жарой. Иногда пузыри образуются после принятия горячей ванны или при работе с ручными инструментами. В других случаях у больных кроме образования пузырей при травматическом повреждении отмечается врожденная склонность к кровоподтекам.

Наиболее тяжелой формой является летальный буллезный эпидермолиз новорожденных Герлица. Это аутосомно-рецессивная форма заболевания. Характеризуется отслоением участков эпидермиса, а также появлением пузырей на слизистых оболочках в первые часы после рождения. Из-за затруднения кормления, а также потери большого количества электролитов, или от сепсиса такие дети погибают в первые дни жизни.

Другие формы эпидермолиза являются разновидностью дистрофического эпидермолиза. При этих заболеваниях на месте пузырей образуются рубцы.

В основе развития пузырчатки лежит нарушение метаболизма гликозаминогликана (накопление сернокислого гликозаминогликана), что ослабляет прочность кол-



Рис. 69. Эпидермолиз

лагеновых волокон кожи. Вследствие этого даже незначительные травмы приводят к образованию пузырей и эрозий.

ВРОЖДЕННЫЕ ДИСПЛАЗИИ КОЖИ

Ангидротическая эктодермальная дисплазия — это рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой. Болеют мальчики. Из-за отсутствия потовых желез больные не потеют, у них нарушено также слезотечение. Кожа и слизистые сухие. Нарушена терморегуляция. У больных наступает перегревание даже при незначительных физических нагрузках. Недоразвиты волосы на голове (они редкие, мягкие, быстро выпадают). Отсутствуют брови и ресницы. Недоразвиты или даже полностью отсутствуют зубы. Отмечается деформация лицевого скелета. Голова напоминает пирамиду, перевернутую вниз. Выступают лобные и супраорбитальные бугры, западающие щеки, выступающий нос, толстые губы, оттопыренные уши, из-за чего лицо напоминает птичье. При выраженной форме заболевания дети погибают в первые годы жизни из-за нарушения терморегуляции. При abortивных формах прогноз благоприятный.

Кроме классической формы ангидротической эктодермальной дисплазии описан ряд ее вариантов, при которых наряду с понижением потоотделения у больных отмечаются и другие симптомы (сухость кожи, гипотрихоз, или алопеция, пигментные пятна, изменение ногтей, глаз и др.).

Синдром фокальной дермальной гипоплазии (синдром Блума). Клинически проявляется очагами недоразвития дермы, под которой развивается жировая клетчатка в виде очагов выпячивания мягкой консистенции красноватого цвета размером 1—2 см, расположенных на разных участках тела. Наряду с очагами выпячивания мягкой консистенции, отмечаются очаги истончения кожи с телеангиэктазиями, которые чаще всего расположены на лице. У некоторых больных отмечаются папилломатозные разрастания на слизистых оболочках. Помимо кожных изменений у больных заметны изменения скелета, кистей, стоп, глаз, реже — ногтей и волос. Больные отстают в физическом развитии (нанизм), у них отмечается снижение концентрации иммуноглобулинов А и М. Наследуется аутосомно-рецессивно.

ФАКОМАТОЗЫ

Это группа заболеваний, при которых отмечается одновременное поражение кожи, глаз и нервной системы, т. е. тканей эктодермального и мезодермального происхождения. Так как ведущими симптомами факоматоза являются поражения нервной системы, то такие факоматозы, как туберозный склероз Бурневилля, нейрофиброматоз Реклингхаузена, энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге — Вебера и церебеллоретинальный ангиоматоз Гиппеля — Линдау, рассматриваются в главе наследственных заболеваний нервной системы. Здесь рассмотрим пятый факоматоз — **множественный базоцеллюлярный невус (Гросфельда — Валька — Германса)**. Из-за плейотропного действия патологического гена при этом синдроме поражаются кожа, нервная система и глаза. Кожные проявления наблюдаются в виде базальноклеточных невусов, напоминающих невусы при нейрофиброматозе Реклингхаузена. Это маленькие плотные узелки, выступающие на поверхность кожи, темного цвета с гладкой поверхностью. Располагаются они симметрично на всей поверхности тела. Раз появившись, они не исчезают, а увеличиваются в количестве и могут перерождаться в базальноклеточные карциномы. На ладонях и подошвах больных отмечаются дискератотические изменения в виде точечных вдавлений размером от 1 мм и больше. Наблюдаются сальные и эпидермальные кисты, липомы, плоские бородавчатые образования.

Поражения глаз проявляются врожденной слепотой из-за дизгенезии глаз, катарактой, атрофией сетчатки, изменением роговицы. Со стороны нервной системы отмечается умственная отсталость больных, реже — частичная агенезия мозолистого тела или медуллобластомы. В ряде случаев наблюдаются костные изменения со стороны зубочелюстного аппарата, лицевого черепа, позвоночника, конечностей. Наследуется заболевание аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью.

АБИОТРОФИЧЕСКИЕ И ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ГЕНОДЕРМАТОЗЫ

Прогерия — преждевременная старость. Различают детскую прогерия и прогерия взрослых. Детская прогерия (синдром Вернера) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе репаративных молекулярных болезней (Корогодина и др., 1978; Михельсон и др., 1979). У больных нарушена способность к репарации ДНК, вследствие чего ускоряются процессы старения. Фибробласты кожи больных прогерией в культуре тканей стареют быстрее, чем фибробласты от здоровых лиц. Это обусловлено изменением 3 ферментов: Г6ФД, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы и гипоксантинфосфорибозилтрансферазы. Это изменение происходит уже после белкового синтеза, т. е. после трансляции. Модифицирующий фактор находится в цитоплазме.

Заболевание проявляется в первые годы жизни. Кожа ребенка становится сухой, морщинистой, тонкой. Через нее просвечиваются сосуды, особенно на голове. Атрофируется подкожный жировой слой. Отмечается склонность к изъязвлению. Происходят истончение ногтей, раннее поседение и выпадение волос, развивается катаракта. Такие дети маленького роста, у них маленькие конечности (акромикрия), рано появляются генерализованный атеросклероз, гипертония. Лицо у больных, как правило, старушечье, маленькое, большие лобные бугры, заостренный нос, втянут подбородок. Наблюдаются изменения и со стороны скелета.

Прогерия взрослых может наблюдаться как наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит дисфункция системы гипоталамус — гипофиз, проявляющееся уменьшенным выделением соматотропного и адренокортикотропного гормонов. Прогерия

рические изменения наблюдаются преимущественно в дистальных отделах конечностей и на лице, несколько напоминают изменения при склеродермии.

Описаны случаи приобретенной прогерии после перенесенных заболеваний или после алиментарной дистрофии, сопровождающейся нервно-психической травматизацией (концентрационные лагеря). Выявлена прогерия отдельных частей тела — верхних конечностей, лица и внутренних органов (сердца, сосудов, легких, печени и т. д.).

Пойкилодермия. Это аутосомно-рецессивное заболевание, которым болеют преимущественно девочки. В начале появляются очаги отечности кожи, диффузные или в виде пятен бледно-красного цвета, переходящие в пойкилодермию (депигментированные пятна с атрофичной шелушащейся кожей и расширенными сосудами). Очаги чаще всего локализуются на лице и кистях. У больных отмечаются выпадение бровей и ресниц, уменьшение волосяного покрова на голове и в подмышечных впадинах. В очагах пойкилодермии отсутствуют пушковые волосы. Одновременно с кожными изменениями наблюдаются изменения скелета и глаз.

В зависимости от сочетания поражений различных органов выделяют несколько пойкилодермических синдромов:

1. *Врожденная пойкилодермия с образованием пузырей.*

2. *Врожденная пойкилодермия с бородавчатым гиперкератозом.*

3. *Атрофический дерматоз с телеангиэктазиями (синдром Ротмунда).* Вначале кожа имеет вид мраморной с просвечивающимися расширенными сосудами, образующими красно-фиолетовую сеть. Очаги чаще наблюдаются на лице и конечностях. В дальнейшем в этих участках наступают истончение кожи и образование атрофических полос. У больных также происходит задержка роста, гипогенитализм, нарушение окостенения. В дальнейшем развивается катаракта. Отмечается склонность к развитию сахарного диабета, ювениального атеросклероза.

Гиперэластическая кожа (синдром Черногубова — Элерса — Данлоса). При этом заболевании отмечается гиперэластичность кожи, особенно шеи и щек, в сочетании с изменениями скелета и внутренних органов. Кожа



Рис. 70. Эластическая псевдоксантома

у больных бледная, растяжимая, как мокрая замша. В складках она напоминает папиросную бумагу. Одновременно с изменениями кожи у больных отмечаются чрезмерная подвижность в суставах, акроцианоз. Заболевание обусловлено аномалией коллагеновых волокон соединительной ткани кожи.

В настоящее время выделяется 5 форм заболевания. 4 из них наследуются аутосомно-доминантно и различаются в зависимости от степени пораженности поражения. Пятый вариант наследуется

рецессивно, сцеплен с X-хромосомой. При ней отмечается дефицит фермента лизилоксидазы, участвующего в превращении лизина.

Эластическая псевдоксантома. Наследуется аутосомно-рецессивно. Проявляется мелкими желтушными пятнами, в пределах которых кожа вялая, морщинистая, иногда свисает складками. Развивается как в детском возрасте, так и во взрослом периоде жизни. Чаще изменения кожи наблюдаются на боковой поверхности шеи (рис. 70).

Излишняя кожа (дерматоллизис). Это аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется гиперэластичностью кожи в раннем детском возрасте. В более пожилом возрасте и старости кожа становится морщинистой, как бы излишней.

Наблюдается как универсальный, так и ограниченный дерматоллизис. При универсальном дерматоллизисе кожа дряблая, особенно на лице. Изменений других органов не происходит. На продолжительность жизни больных заметного влияния болезнь не оказывает.

При ограниченном дерматоллизисе вялая кожа может быть на отдельных участках тела (лицо, веки, шея, плечи, лопатки). Дерматоллизис — это мезодермальная дисплазия. У больных обнаруживаются изменения коллагеновых и эластических волокон кожи.

БОЛЕЗНИ КОЖИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

Проказа. Известно, что проказа вызывается инфекционным возбудителем — палочкой Ганзена. Однако в возникновении заболевания существенное значение имеют иммунологические особенности организма, а также ферментные системы лизосом макрофагов. Макрофаги больных проказой не обладают лизогенной активностью в отношении возбудителя проказы, что определяется наследственностью.

Лепрозные клетки — это вакуолизированные гистиоциты, содержащие возбудителя лепры в фаголизосомах, чем и создается их пеннистая структура. Лица, склонные к проказе, имеют кольцевые узоры на концевых фалангах пальцев.

Аллергические и атопические дерматозы. Есть ряд наблюдений, подтверждающих наследственную предрасположенность к указанным дерматозам. Ю. К. Скрипкин (1979) отметил семейную склонность к аллергическим заболеваниям. Родители больных кожными аллергическими заболеваниями страдают различными аллергическими заболеваниями других органов и систем. Однако кожные проявления у их детей выявляются не сразу при рождении, а через 10—15 лет. При исследовании «здоровых» родителей детей, больных кожными аллергическими дерматозами, у них выявлены сдвиги в нейроэндокринной и ферментных системах сыворотки крови, свертывающей и антисвертывающей системах крови, гистаминсвязывающей системе и др.

Псориаз. Г. К. Белецкий (1970) провел анализ отечественной и иностранной литературы о семейных случаях псориаза. На основании этого анализа и собственных наблюдений он пришел к выводу, что склонность к появлению псориаза наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью патологического гена. Н. П. Бочков считает псориаз мультифакториальным заболеванием, в возникновении которого наследственность играет большую роль, чем средовые факторы. Роль наследственности в возникновении псориаза подтверждают популяционные и близнецовые исследования. Так, конкордантность у МБ — 72 %, у ДБ — 22 %. Частота больных в популяции — 0,75 %, а среди родственников I степени родства — 6,3 % (рис. 71).



Рис. 71. Псориаз

Предложена метаболическая гипотеза возникновения псориаза. Предполагается, что у больных псориазом наблюдается дефект метаболизма гиалуроновой кислоты. Это приводит к повышению проницаемости капилляров кожи и повышенной диффузии метаболитов из капилляров в базальные клетки эпидермиса. От накопления этих продуктов метаболизма и зависит появление псориазных элементов. В литературе есть данные, подтверждающие аутоиммунную природу псориаза.

Красная волчанка. В литературе есть немало сообщений о случаях красной волчанки. Выявлена генетическая предрасположенность к красной волчанке. В плазме крови ближайших родственников больных красной волчанкой выявляются антинуклеиновые антитела и гипергаммаглобулинемия. При распаде нуклеиновых кислот образуются олигонуклеотиды, которые соединяются с белками и приобретают свойство антигенов. В организме здоровых людей имеются нуклеазы, которые разрушают нуклеиновые кислоты или олигонуклеотиды еще до соединения их с белками. При слабой активности нуклеаз этого разрушения не происходит, из-за чего, по-видимому, и развиваются аутоиммунные заболевания. Слабость ну-

клеаз обусловлена генетически. Поэтому красная волчанка относится к аутоиммунным заболеваниям.

Генетические факторы имеют значение в развитии себоррейных дерматозов, гнездного облысения и других кожных аномалий.

КОЖНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ДРУГИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ — КОЖНЫЕ СПУТНИКИ (ДЕРМАДРОМЫ)

Дермадромы — это сопутствующие поражения кожи при заболеваниях внутренних органов как наследственной, так и ненаследственной природы.

При наследственных нарушениях аминокислотного обмена отмечаются различные поражения кожи и ее придатков. Так, при **фенилкетонурии** выявляются гипохромия, экзематозные и дистрофические изменения кожи. Кожа сухая, шелушащаяся. Пот больных из-за повышенного выделения фенилуксусной кислоты имеет запах мышиного помета. Кожа повышено чувствительна к солнечному облучению.

При **алькаптонурии** у большинства больных отмечается окрашивание кожи в цвет охры (охроноз) различной степени выраженности, а также серо-голубая окраска хрящей, ушной раковины и носа, которые просвечиваются через кожу. Ногтевые пластинки приобретают синюшную окраску.

При **болезни Хартнупа** (дефект обмена ряда аминокислот) наряду с неврологическими расстройствами у больных отмечается повышенная чувствительность к солнечному облучению, пеллагроподобные высыпания на лице, шее, конечностях.

При **аргининянтарной аминоацидурии** кроме неврологических нарушений отмечается узловатая ломкость волос — чередование темных и светлых участков на них (монилетрикс). Волосы обламываются на светлых, истонченных участках.

При **гомоцистинурии** (нарушение обмена метионина) наблюдаются сухость кожи, складчатость, депигментированные пятна, телеангиэктазии. При липидозах также наблюдаются изменения кожи. Так, при болезни Фабри встречаются ангиокератомы, при болезни Гоше — коричневая пигментация кожи, преимущественно на открытых местах. При болезни Ниманна — Пика — восковая окрас-

ка, эритематозные и папулезные зудящие сыпи. При гемохроматозе — гемосидериновая пигментация. При подагре часто наблюдается крапивница.

Кожа поражается и при хромосомных заболеваниях (синдром Шерешевского — Тернера, синдром Кляйнфельтера, трисомия X), при которых наблюдаются многочисленные невусы, пигментные пятна, фолликулярный кератоз, телеангиэктазии, мраморность, акроцианоз, дистрофии ногтей, полосы растяжения (дермэктазии), изменения роста ногтей и волос и др.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ ВОЛОС

Волосы поражаются при различных формах эктодермальной дисплазии, о которых сказано выше, а также как самостоятельное заболевание. Рассмотрим эти наследственные заболевания волос.

Веретенообразная аплазия волос. При этом заболевании поражаются не только волосы, но и кожа. У ребенка через несколько недель или месяцев после рождения нормальные волосы выпадают, а на их месте вырастают сухие веретенообразные волосы с участками утолщения и истончения по длине. Утолщенная часть пигментирована, а истонченная — лишена пигмента. В этой части волосы легко обламываются. Волосистая часть головы услана мелкими роговыми узелками величиной с булавочную головку. При проведении рукой по голове испытываешь ощущение, как при проведении по терке. Позже поражаются брови и ресницы, а в старшем возрасте — волосы подмышечной и лобковой областей. На задней поверхности шеи у больных наблюдается фолликулярный кератоз. В возрасте 2—6 лет у них развивается юношеская катаракта. В генетическом отношении это гетерогенное заболевание. Отмечаются случаи с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типом наследования.

Алопеции и гипертрихоз. Алопеция бывает частичной (лысина в области теменной и лобной частях головы), а также полной (всего тела). Частичная алопеция — это аутосомно-доминантный признак, она ограничена полом, наблюдается у лиц мужского пола. У женщин она наблюдается редко. Но дочь лысого отца может передать это свойство своим сыновьям, если она является гетерозиготным носителем данного признака.

Гипертрихоз также может быть диффузным, когда во-

лосами покрыто все тело, кроме ладоней и подошв. Наследуется аутосомно-доминантно. Местный гипертрихоз наблюдается при пигментных невусах, при болезни Реклингхаузена, дистрофической форме эпидермолиза, а также на здоровой непигментированной коже. Чаще местный гипертрихоз наблюдается в области крестца (люмбосакральный пучок фавна). Эта форма гипертрихоза нередко сочетается со скрытым расщеплением позвоночника. Тип наследования гипертрихоза окончательно не установлен.

Кроме врожденного гипертрихоза наблюдается и приобретенный: встречается при заболеваниях желез внутренней секреции (надпочечников и гипофиза). При заболеваниях гипофизо-гипоталамической части головного мозга может наблюдаться и тотальная алопеция.

Врожденные аномалии ногтей. Поражения ногтей, как и поражения волос, наблюдаются при синдромах нарушения кератинизации, а также как самостоятельное заболевание. К этой группе относятся следующие заболевания: а) **врожденная анонихия** (отсутствие ногтей), наследуется аутосомно-доминантно; б) **врожденная пахионихия** — утолщение ногтей, тусклость и коричневая пигментация, наследуется аутосомно-доминантно; в) **онихогрифоз** — удлинение, утолщение и искривление ногтей, наследуется аутосомно-доминантно; г) **пойкилонихия** — истончение и ладьеобразные вдавливания центральной части ногтевой пластинки; д) **лейконихия** — появление пятен белого цвета на ногтевой пластинке; е) **остеониходисплазия** — недоразвитие или отсутствие ногтей на одном или нескольких пальцах. Из-за редкой встречаемости последних трех заболеваний тип наследования у них окончательно не установлен. Остеониходисплазия нередко сочетается с недоразвитием коленных чашечек, подвывихом головки лучевой кости и др.

Глава 25

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунитет — это способность клетки или организма защищаться от живых тел или веществ, несущих на себе признаки чужеродной генетической информации (Р. В. Петров, 1988). Различают врожденный и приобре-

тенный иммунитет, факторы неспецифической и специфической защиты. Врожденный (естественный) иммунитет — это видовая невосприимчивость животного к определенным биополимерам или возбудителям болезни. Так, человек устойчив ко многим инфекционным болезням животных (чуме свиней, паратуберкулезу, ящуру, перипневмонии крупного рогатого скота и др.). Животные не болеют сифилисом, гонореей, дифтерией, скарлатиной. Естественный иммунитет обусловлен молекулярными особенностями строения и функционирования тканей организма, например тем, что нет комплементарности между рецепторами на мембране клеток организма и у какого-либо возбудителя болезни. Этот иммунитет очень прочный и передается по наследству.

В организме человека есть также ряд неспецифических факторов защиты от инфекции. Например, кожные покровы с выделениями кожи, слюна и слезы, содержащие лизоцим, пищеварительные соки, убивающие вирусы и бактерии. Нормальная микрофлора нашего организма также обладает бактерицидными свойствами против патогенных микроорганизмов. Это белые стафилококки, микрококки, сарцины, зеленеющие стрептококки, дифтероиды, кислотоустойчивые бактерии. Следующим рубежом неспецифической защиты являются фагоциты (микрофаги, макрофаги и гистиоциты). Неспецифические факторы обуславливают защиту организма в первые дни инфицирования от любого болезнетворного микроба, независимо от его природы. Кроме фагоцитов неспецифическими факторами резистентности являются многообразные гуморальные вещества, постоянно циркулирующие в крови и содержащиеся в секретах слизистых оболочек. Это комплемент, пропердин, бета-лизин, лейкины, интерферон, нормальные антитела.

Если возбудитель болезни не был уничтожен неспецифическими факторами иммунной защиты, то он с током лимфы проникает в регионарные лимфатические узлы, где и задерживается. Здесь вступают в борьбу другие механизмы иммунитета (так называемые специфические), которые вырабатываются против определенного возбудителя или антигена. Это уже приобретенный иммунитет.

Специфические факторы иммунитета вырабатываются и связаны с лимфоцитарной системой. Лимфоциты при встрече с антигеном приобретают способность выра-

батывать антитела и выделять их во внешнюю среду, т. е. в кровь и тканевые жидкости. Выработанные антитела нейтрализуют токсины возбудителя, связывая их, и тем самым способствуют фагоцитозу их микро- или макрофагами. Специфические и неспецифические факторы иммунитета тесно связаны между собой. В других случаях антитела не отделяются от лимфоцита, а остаются на нем. Такой лимфоцит сам способствует уничтожению антигенов чужеродной ткани при пересадке, а также вирусов.

Антигенами могут быть живые или убитые микробные клетки, вирусы, экзогенные белки, нуклеопротеиды, а в некоторых случаях — и наши собственные измененные клетки и ткани, например после мутации. Антигены, сходные у представителей неоднородных групп, называются гетерогенными, гетерофильными или антигенами Форсмана. Так, существует антигенное сходство между факторами группы крови А у человека и капсульным веществом пневмококка типа XIV. Есть сходство между антигенами тканей человека и возбудителей сибирской язвы, холерного вибриона, вируса чумы. При такой общности антигенов организм человека не вырабатывает достаточного количества антител против возбудителя болезни, что дает ему возможность размножаться беспрепятственно в организме больного.

В настоящее время установлено, что лимфоциты образуются из стволовых клеток костного мозга. Недифференцированные стволовые клетки дают начало лимфоидной и кроветворным системам. Процесс трансформации лимфоидных клеток подробно изучен у животных, особенно у птиц. У них около клоаки находится особый орган — сумка Фабрициуса, в которой стволовые клетки претерпевают изменения и превращаются в В-лимфоциты (бетациты). У человека сумки Фабрициуса нет. Полагают, что аналогами ее являются пейеровы бляшки тонкого кишечника, аппендикс, миндалины. Другая часть стволовых клеток направляется в загрудинную железу (тимус), где превращается в другой вид лимфоцитов — тимоциты (Т-лимфоциты). Затем бетациты и тимоциты контактируют между собой в периферической крови, приобретают новые свойства. Бетациты затем попадают в лимфатические узлы селезенки, где превращаются в плазматические клетки, продуцирующие антитела (иммуноглобулины). Т-лимфоциты иммуноглобулинов в кровь не

продуцируют, они представляют собой клеточный фактор иммунитета. Вырабатываемые ими антитела остаются на поверхности самого тимоцита. Этими антителами тимоциты и реагируют с антигенами.

Лимфоцитарная иммунная система функционирует совместно с макрофагами. Попавший в организм антиген сначала захватывается макрофагом. В нем с помощью лизосомных ферментов происходит его перестройка и связывание с различными компонентами макрофага. Обработанный таким способом антиген приобретает повышенную иммуногенность. Макрофаг с антигеном внутри взаимодействует с лимфоцитами, стимулирует выработку иммуноглобулинов.

Последовательность включения разных звеньев иммунитета можно представить в виде стимуляции одного звена другим. Так, макрофаг при встрече с антигеном выделяет интерлейкин I, который стимулирует размножение Т-хелперов. Т-хелпер, в свою очередь, выделяет интерлейкин II, стимулирующий выработку Т-киллеров, которые совместно с В-цитом (выделяет иммуноглобулины) и комплементом уничтожают антиген или готовят его к фагоцитозу.

Неспецифические факторы защиты наиболее активны в первые 4 дня после воздействия возбудителя. Выработка специфических факторов иммунитета начинается с 4—7-го дня и наибольшей активности достигает к 14-му дню инфицирования.

В настоящее время выделяют 5 классов иммуноглобулинов. Самое простое строение имеет иммуноглобулин G, состоящий из двух тяжелых и двух легких цепей. Другие классы отличаются количеством цепей и строением тяжелых цепей. Иммуноглобулины синтезируются плазмочитами (производные В-лимфоцитов). Сначала синтезируется иммуноглобулин M, а через 10—15 дней после контакта с антигеном — иммуноглобулин G. Он составляет основной класс иммуноглобулинов и находится не только в крови, но и в тканевой жидкости. Он способен вызывать реакции агглютинации, преципитации, связывания комплемента. Иммуноглобулин A определяется в плазме (плазменная форма), а в соединении с гликопротеидом он секретируется плазматическими клетками верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Данное антитело является регулятором кишечной флоры, взаимодействует с тканью гельминтов. Им-

муноглобулин Е обнаруживается при аллергических реакциях. Иммуноглобулин D изучен мало.

Внутриутробно у плода синтезируется только иммуноглобулин М, выявление которого может быть использовано в период новорожденности как диагностический тест для подтверждения внутриутробной инфекции. Иммуноглобулин G передается трансплацентарно от матери к плоду. Иммуноглобулины функционируют недолго. Период их полураспада 5—6 дней (лишь у иммуноглобулина Е — 21 день).

Тимоциты, которые антител не продуцируют, участвуют в других механизмах защиты, так называемых клеточных иммунных механизмах. Они участвуют в отторжении аллотрансплантатов, рассасывании опухолей. Угнетение Т-системы иммунитета является одной из главных причин старения организма и более частого появления злокачественных опухолей в пожилом возрасте. Клеточный иммунитет обеспечивает процесс выздоровления от вирусных и грибковых инфекций.

Различают 3 типа тимоцитов: Т-киллеры (убийцы), Т-хелперы (помощники) и Т-супрессоры (тормозящие выделение иммуноглобулинов бетацитами). В тимусе вырабатываются специфические гуморальные факторы (например, тимозин), которые вызывают дифференциацию клеток костного мозга. Таким образом, Т лимфоциты выполняют функцию дирижера иммунологического клеточного оркестра.

Выделение и дифференцировка стволовых клеток находятся под влиянием других эндокринных желез. Например, при гипокортицизме их выделение усиливается, а при гиперкортицизме — угнетается.

В клинической практике встречаются различные нарушения как в системе неспецифической, так и специфической иммунологической защиты. Эти нарушения бывают приобретенными (например, после рентгеновского облучения, вирусной инфекции — СПИДа, после применения иммунодепрессантов, при недостаточности витамина С, физическом истощении и т. д.) и врожденными.

Ионизирующая радиация и рентгеновское облучение оказывают влияние на костный мозг, подавляя образование стволовых клеток. Иммунодепрессанты подавляют репликацию и транскрипцию. При авитаминозе С нарушается кроветворение и подавляется иммуногенез.

В последние годы большую опасность представляет синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД). Вирус СПИДа (клеточного лейкоза HTL) внедряется в хромосому Т-хелпера и заставляет клетку вырабатывать не интерлейкин II, а растворимый белок, блокирующий дальнейшие этапы иммуногенеза. Организм больного становится беззащитным против микробной флоры, даже неболезнетворной, а также склонным к развитию опухолевых заболеваний.

Врожденные нарушения могут касаться как В- и Т-систем, так и стволовых клеток.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА

Агаммаглобулинемия Брутона. У больных отсутствуют иммуноглобулины всех классов. В лимфоидных тканях не обнаруживаются плазматические клетки. Тимус не изменен. В периферической крови содержание лимфоцитов нормальное. Отсутствует лимфоидная ткань, связанная с пищеварительным трактом. У детей наблюдаются рецидивирующие заболевания, обусловленные прогенными бактериями, а к вирусным инфекциям они устойчивы. Заболевание проявляется в возрасте 5—12 месяцев, когда иссякает запас материнских иммуноглобулинов, полученных трансплацентарно. Это редкое рецессивное заболевание, сцепленное с полом. Болеют мальчики. Аналогичное состояние получено у кур после удаления сумки Фабрициуса.

Дисгаммаглобулинемия. Это изолированный дефицит одного из классов иммуноглобулинов (M, G, A). Болезнь характеризуется сходной клинической картиной с агаммаглобулинемией Брутона, но встречается гораздо реже. Между собой их можно дифференцировать на основании электрофоретического и иммуногенетического исследования белков крови.

Идиопатическая гипогаммаглобулинемия Барандуна. Заболевание проявляется в более позднем возрасте хроническими воспалительными легочными и кожными заболеваниями и спленомегалгией, но в раннем возрасте у больных повышенная склонность к гнойным заболеваниям. Болеют лица обоего пола.

Синдром Вискотта — Олдрича. Это тяжелое заболевание, которое проявляется у мальчиков с первых дней

рождения петехиальной пурпурой, аллергическими дерматитами, меленой, которые вскоре осложняются множественными абсцессами, отитом, пневмонией. Такие дети обычно погибают от септических осложнений в первом десятилетии жизни. У больных снижено содержание иммуноглобулина М при повышенном общем количестве иммуноглобулинов, отмечается тромбоцитопения. Предполагается, что при этом синдроме нарушено распознавание и переработка антигена. Это рецессивное, сцепленное с полом заболевание.

Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия). Это факоматоз, при котором наблюдаются ангиэктазии в области лица и мозжечка, что проявляется нарушением функций мозжечка. Одновременно с ангиэктазиями у больных отмечается иммунодефицитное состояние из-за дефекта как В, так и Т-системы лимфоцитов, особенно дефицит G- и А-иммуноглобулинов и лимфопения. Наследуется аутосомно-рецессивно.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА

Алимфоцитоз. У больных отмечается гипоплазия вилочковой железы и лимфатических узлов при нормальной концентрации иммуноглобулинов с измененной структурой. У них нарушен процесс созревания лимфоцитов и гистиоцитов. Эти больные повышено чувствительны к вирусным инфекциям. У них тяжело протекают воспалительные заболевания внутренних органов, кожи и слизистых микробной природы.

Аплазия тимуса (синдром Георге). У больных отмечается недоразвитие тимуса и околотимовидных желез. Отсутствуют тимоциты. Часты пневмонии, дерматиты, отмечаются явления тетании. Одновременно у этих больных часты врожденные пороки сердца и магистральных сосудов.

Более редкими заболеваниями являются **синдром Чедиака — Хигаси** (недостаточность фагоцитарной активности полинуклеаров), **синдром Швахмана** (дисфункция костного мозга в сочетании с недостаточностью функции поджелудочной железы), **периодическая нейтропения, септический гранулематоз.** У этих больных тяжело протекают воспалительные заболевания микробной природы.

СИНДРОМ СОЧЕТАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КЛЕТЧНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА [АПЛАЗИЯ ТИМУСА] С ОТСУТСТВИЕМ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА

Атимолимфоплазия, или швейцарский тип иммунодефицита (синдром иммунологического безмолвия). Заболевание протекает как тяжелый септический процесс, который в большинстве случаев заканчивается летально. Наследуется аутосомно-рецессивно, а также рецессивно, сцепленно с полом.

При снижении функции той или иной иммунологической системы по-разному протекают вирусные и бактериальные инфекции. Снижение функционального состояния Т-системы сопровождается учащением злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. У этих больных тяжело протекают корь, герпес, оспа, опоясывающий лишай. При угнетении функции В-системы лимфоцитов тяжело протекают бактериальные инфекции и паралитический полиомиелит. При заболеваниях, сопровождающихся потерей белка, преимущественно страдает В-система иммунитета, а при лимфогранулематозе и вирусных инфекциях — Т-система.

Дефицит иммунной системы может быть обусловлен врожденным дефектом фагоцитарной системы (незавершенный фагоцитоз, или хронический гранулематоз детей). Эти дети очень устойчивы к вирулентным стрептококкам, пневмококкам, менингококкам и подвержены инфицированию маловирулентными стафилококками, кишечной палочкой, грибами и другими сапрофитами. Фагоциты захватывают указанных микробов, но не в состоянии их переварить из-за неспособности вырабатывать перекись водорода, необходимую для растворения микробов внутри фагоцита. Фагоцит, таким образом, выполняет функцию капсулы, в которой микроб защищен от влияния антител. В лимфоузлах, печени, легких формируются гранулы, состоящие из гистоцитов, содержащих липохромные включения. В крови — гипергаммаглобулинемия.

С другой стороны, гиперфункция какого-либо компонента иммунной системы также вызывает патологическое состояние, например миеломную болезнь. При ней какая-либо лимфоидная клетка, продуцирующая иммуноглобулин против определенного антигена, теряет способность к дальнейшему созреванию и прекращению

деления. Клетки непрерывно размножаются, образуя опухоль костного мозга, и они постоянно продуцируют иммуноглобулин. В моче больных миеломной болезнью в больших количествах определяется белок Бенс-Джонса, который является гаммаглобулином. Он обладает свойствами, присущими легким цепям иммуноглобулинов.

Из-за нарушения выработки антител возникают **лимфосаркома, хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрома, саркоидоз**. Иммуная система может реагировать и на собственные белки организма, как на чужеродные. Таков механизм развития аутоиммунных заболеваний. «Чужеродными» наши ткани могут становиться по ряду причин: а) из-за адсорбции на них чужеродных веществ, в том числе и медикаментозных средств. В этом случае они становятся антигенами, против которых вырабатываются цитотоксические антитела. Так, адсорбция на эритроцитах пенициллина может стать причиной их гемолиза, адсорбция амидопирин — причиной развития агранулоцитоза, адсорбция нирвалолола — причиной красной волчанки и др. Цитотоксические реакции могут развиваться вследствие перекрестного реагирования антител, выработанных против определенного возбудителя, который имеет сходные антигены с тканями организма человека. Такой механизм **ревматической лихорадки**.

б) Из-за реакции, протекающей по типу феномена Артюса. Комплекс антиген + антитело активизирует комплемент, от которого отщепляется анафилатоксин. Последний разрушает лейкоциты, из которых выходят ферменты, повреждающие базальную мембрану сосудов. Таков механизм развития **гломерулонефрита, узелкового периартрита, пурпуры Шенлейна — Геноха, ревматоидного артрита, дерматомиозита, склеродермии, многоформной экссудативной эритемы**.

в) Из-за образования «запретного» клона антителообразующих клеток. Таков механизм **гемолитической анемии, агранулоцитоза, тромбопении, зоба Хашимото, лейкоэнцефалита, системной красной волчанки, болезни Крона, язвенного колита, факоанафилактического увеита, синдрома Гудпасчера, болезни Крона, пернициозной анемии (Ф. Бернет, 1971)**. Контактные дерматиты также развиваются по типу клеточных иммунных реакций, когда неорганические соединения, загрязняющие окружающую

щую среду, соединяются с белками кожных покровов в виде гептенов и вызывают сенсбилизацию организма. Последующий контакт с данными соединениями вызывает образование дерматита.

Эра пересадки органов активизировала дальнейшее изучение иммунитета. Было установлено, что несовместимость тканей при пересадке органов от индивидов того же вида (аллотрансплантаты) обусловлена не эритроцитарными антигенами, а антигенами гистосовместимости, которые находятся на мембранах клеток всех тканей, за исключением эритроцитов и жировой ткани. Особенно их много на мембранах лейкоцитов. Поэтому они получили название человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA). Это сложная система антигенов, в которой выделяют несколько классов белков, вступающих в комплексы с углеводами. Все эти антигены кодируются генами главного локуса гистосовместимости человека. При этом каждый класс антигенов кодируется несколькими аллелями. В общей сложности их больше сотни. В каждом человеке находится от 3 до 6 антигенов этого главного локуса гистосовместимости. Наличие определенных антигенов гистосовместимости повышает риск развития ряда заболеваний. Так, антиген HLA B-27 предрасполагает его носителя к заболеванию анкилозирующим спондилитом и синдромом Рейтера. Антиген В-13 — псориазом, В-8 — хроническим гепатитом, миастенией, болезнью Аддисона, системной красной волчанкой, тиреотоксикозом, инсулинозависимым диабетом, А-3 и В-7 — рассеянным склерозом, В-35 — инфекционным мононуклеозом. Антигены главного локуса гистосовместимости — это гликопротеиды. Они тесно связаны с генами, контролирующими силу иммунного ответа (I г-генами). При слабости иммунного ответа организм недостаточно отвечает на определенную инфекцию. Инфекционный агент вызывает медленное разрушение наших тканей, при этом высвобождаются скрытые внутриклеточные антигены, на которые и реагирует иммунная система. Высота иммунного ответа наследуется аутосомно-доминантно, но она может быть разной на разные антигены. Это различие сохраняется на протяжении всей жизни.

По другой гипотезе, склонность к определенным заболеваниям объясняется перекрестной реакцией против определенных антигенов микроорганизма, имеющих общие антигены с тканями нашего организма. Так, при бо-

лезни Бехтерева в кишечнике больных находят микробов (*Klebsiela enterobacter* и *Yersinia enterocolitica*), которые содержат антигены, сходные с HLA В-27. Антигены HLA могут быть рецепторами, на которых фиксируются микробы и вирусы, вызывающие заболевания.

В последние годы выдвинута гипотеза, согласно которой аутоиммунные заболевания обусловлены дефицитом Т-супрессоров, которые диктуют В-лимфоцитам развитие толерантности. Они не трансформируются в плазматические клетки — продуценты антител, а оказываются в состоянии толерантности.

Дефицит Т-супрессоров может быть врожденным (вследствие дефекта вилочковой железы) и приобретенным (вследствие воздействия токсических факторов и вирусов).

В протекании нормальных иммунологических реакций имеет значение активность комплемента. Комплемент — это ферментная система, состоящая из 9 компонентов, которые в реакциях включаются последовательно в виде каскада. Дефект ингибитора 4-го компонента комплемента обуславливает наследственный ангионеврологический отек.

При трансплантации иммунокомпетентных тканей (костный мозг, лимфоидная ткань), что бывает необходимым при облучении большими дозами радиации, может наступить обратная иммунологическая реакция (трансплантат против хозяина) и у реципиента может развиться гомологическая болезнь, если костного мозга было введено больше, чем необходимо. Проявляется она поносами, дерматитом, спленомегалией, кровоизлияниями и часто заканчивается смертью. Обусловлена влиянием Т-лимфоцитов типа киллеров донора. Гемолитическая болезнь новорожденных чаще всего возникает при несовместимости плода и матери по ряду эритроцитарных антигенов: резус, АВ0, Дафн, Келл и др. Поздние токсикозы беременности также наблюдаются при несовместимости по указанным эритроцитарным антигенам, а также по аллоантигенам HLA-системы.

Иммунологическая проблема затрагивает многие стороны жизни человека. Она тесно связана с проблемой злокачественного роста, трансплантацией органов и тканей, старением, нарушениями беременности и др.

Раковая болезнь — это сложная иммунологическая проблема. При ней происходят нарушения как в лимфо-

цитарном звене иммунитета, так и в тканевом (HLA). При гомозиготности человека по антигенам гистосовместимости риск развития опухоли у него возрастает. Против раковой клетки включается в борьбу лимфоцитарная система и при незначительном объеме опухоли она может быть уничтожена. Так, после хирургического удаления опухоли оставшиеся метастазы часто рассасываются. С ними справляется иммунная система. При больших опухолях иммунная система не справляется. Клетка с онкогеном блокирует иммуногенез. Онкоген кодирует синтез белка — растворимого супрессора, повышает активность Т-супрессоров и подавляет образование Т-киллеров. При такой супрессии раковая клетка беспрепятственно размножается.

При старении происходит инволюция тимуса, уменьшается число стволовых клеток, наблюдается дефицит Т-супрессоров. Это приводит к учащению развития аутоиммунных заболеваний и малой сопротивляемости к инфекционным заболеваниям и лучевым воздействиям. Так, при преждевременном старении (синдром Вернера, синдром Гетчинсона — Гилфорда) иммунная система очень слаба. Эти лица очень чувствительны к инфекционным заболеваниям. У них отмечается склонность к развитию злокачественных опухолей. Это же наблюдается и при синдроме Луи-Бар и в меньшей степени — при болезни Дауна и после тимэктоми.

Склонность к аллергии определяется мультифакториально, однако здесь существует один главный ген среди полигенов, который наследуется рецессивно. У лиц, гомозиготных по этому главному гену, отмечаются большая концентрация иммуноглобулина Е, снижение Т-хелперов и повышение Т-киллеров. По данным В. Ленца (1984), частота этого главного рецессивного гена в популяции достигает 0,52—0,55, а число гомозигот с высокой концентрацией иммуноглобулина Е достигает 27,5 %. При повторном воздействии различных вредностей у этих лиц легко развиваются различные аллергические реакции.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Антропогенетика открыла огромное генетическое разнообразие людей. Генная инженерия, используя метод молекулярных отпечатков, показала, что на Земле нет двух идентичных по составу и строению генов представителей *H. sapiens*. Геномы различных людей отличаются в одних случаях больше, в других — меньше. Генетическое разнообразие поддерживается эволюцией как селективно полезный признак.

С учетом величины генетического груза в различных популяциях населения подсчитано, что каждый человек в среднем несет 10 различных вредных генов.

Кроме различий по структуре генов и геномов люди различаются также по генетической активности.

Генетическое разнообразие определяет чрезвычайный фенотипический полиморфизм человека, который усиливается факторами внешней среды, варьирующими в пространстве и времени. Именно варибельным совокупным действием генетических и экологических факторов определяется фенотипическое разнообразие человека.

Многочисленные примеры анатомического, физиологического и биохимического полиморфозов человека обобщены в монографии Р. Уильямса «Биохимическая индивидуальность» (1960). Они показывают трудность определения ряда параметров человеческого организма, таких, как норма, порог чувствительности к тому или иному ядохимикату и т. д. До сих пор отсутствует также четко определенная количественная мера здоровья и болезни. Мы не знаем того порога, который отделяет болезнь от здоровья, не знаем, что такое нормальный человек.

В биологии линией разграничения между нормой и патологией чисто условно принято считать 95-процентный уровень. Это означает, что нормой считаются те признаки, которыми обладают 95 % особей исследуемой популяции. Те признаки, которые выходят за эти пределы, рассматриваются как отклоняющиеся от нормы. Р. Уильямс, обобщая огромный фактический материал, утверждает, что «практически каждый человек представляет собой в том или ином отношении отклонение от нормы» (с. 11).

Если изобразить количественно фенотипические признаки человека в виде отрезков, исходящих веерообразно

из одной точки, то они образуют круг, названный нами «розой признаков». «Роза признаков» идеального человека при определенных масштабах может напоминать собой «велосипедное колесо», а реальной особи, родившейся в смешанном браке, — «искореженное велосипедное колесо» с выпавшими отдельными спицами.

Учитывая различие реальных людей по их «розе признаков», можно ожидать, что реакция их организма на воздействие различных токсических или лекарственных препаратов будет сильно колебаться. Это в действительности и было обнаружено во многих фармакологических и токсикологических исследованиях, которые привели к созданию новой научной дисциплины — генетической токсикологии, изучающей особенность действия ядохимикатов в зависимости от генетического разнообразия организмов. Генетическая токсикология является одним из разделов существующей с 1957 г. фармакогенетики. Дж. Шелленс и Д. Бреймер в 1987 г. сделали обзор исследований по изучению широкой вариабельности скорости метаболизма лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Как видно из обзора, в настоящее время выявлен огромный полиморфизм метаболизма ксенобиотиков. Установлено, что частота распределения фармакокинетических параметров обычно характеризуется бимодальностью, т. е. наличием слабого и сильного типа метаболизма. Это показано на примере ацетилирования изониазида, окисления дебризохина, спартеина. Полиморфный характер метаболизма ксенобиотиков определяется гетерогенностью ферментативных систем, особенно цитохрома Р-450.

На эффективность действия и токсичность лекарственных и иных ксенобиотиков влияют не только генетические и внешнесредовые факторы, но и внутренние биоритмы, присущие живым существам, а также возраст, печеночная, почечная, сердечно-сосудистая функции, потребление других лекарственных средств, алкоголя, курение, особенности питания.

Иногда генетические особенности организма ответственны за необычайно бурную ответную реакцию на какой-либо лекарственный препарат. В качестве примеров приведем гемолиз эритроцитов у 1 % негров, арабов, евреев, греков, курдов, жителей Юго-Восточной Азии в ответ на введение некоторых лекарств (барбитуратов). У этих людей генетически отсутствует глюкозо-6-фосфат-

дегидрогеназа. Из-за нарушения активности синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты иногда развивается внутриутробная порфирия. У ряда генетически предрасположенных лиц фуросемид и витамин В₁₂ провоцируют острые приступы подагры. У других людей с идиосинкразией к хищину фенотиазины вызывают паркинсонподобные симптомы.

Такие необычные реакции организма на введение лекарственных препаратов хорошо известны фармакогенетикам.

Таким образом, генетическое разнообразие человека ставит перед фармакологией новые проблемы, обусловленные неодинаковой чувствительностью различных организмов к тому или иному химическому веществу. Оно объясняет, почему разные индивидуумы по-разному реагируют на один и тот же фармакологический препарат. При этом отмечается широкая индивидуальная переносимость отдельных препаратов даже при первом их употреблении — идиосинкразия. Эта индивидуальная чувствительность может быть не только врожденной, но и приобретенной вследствие перенесенных заболеваний, особенно заболеваний печени. Врожденная повышенная чувствительность к лекарственным препаратам может быть связана с нарушением его всасывания, нарушением промежуточного метаболизма или выделения из организма. Скорость всасывания лекарственного вещества, принятого через рот, зависит от физико-химических свойств самого вещества, а также состояния слизистой желудочно-кишечного тракта, его пищеварительных соков. Распределение лекарственного вещества в организме зависит от способности проникновения его через различные тканевые барьеры (сосудистый, гематоэнцефалический и пр.), а это определяется как состоянием самих барьеров, так и свойством лекарственного вещества. Выделение лекарственных веществ и их метаболитов из организма происходит в основном почками и печенью.

Всасывание многих лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте происходит с помощью особых транспортных белков. Так, например, всасывание гидроксид железа ($\text{Fe}(\text{OH})_3$) в кишечнике происходит с помощью белка апоферритина. Дальнейший транспорт атомов железа к костному мозгу, печени и селезенке осуществляется другим белком — трансферрином. При отсутствии или дефектности указанных белков наруша-

ется усвоение железа. У больных развивается железодефицитная анемия.

Одна из форм рахита (витамино-D-резистентный рахит) обусловлена понижением обратного всасывания фосфатов в дистальных отделах почечных капилляров. Организм больного теряет много фосфора, наступает гипофосфатемия, что проявляется рахитоподобным заболеванием. Многие лекарственные вещества связываются с альбуминами крови. Прочность этой связи во многом определяет скорость и продолжительность фармакологического действия препарата.

Однако в основном индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам обусловлена разной генетически обусловленной активностью ферментов лекарственного метаболизма. При падении активности указанных ферментов лекарственные вещества накапливаются в организме в больших количествах и отрицательно влияют на человека. При повышенной активности ферментов скорость их распада и обезвреживания может повышаться, что приводит к снижению их лечебного эффекта.

Нарушение активности ферментов может быть вызвано снижением их образования, изменением скорости распада или извращением нормальной структуры. Эти нарушения в клинике определяются как энзимопатии. Различают явные и скрытые энзимопатии. К явным энзимопатиям относятся дефекты тех ферментов, которые участвуют не только в обмене лекарств, но и собственных компонентов организма (аминокислот, углеводов, липидов). К скрытым энзимопатиям относятся дефекты тех ферментов, которые участвуют в обмене лекарственных веществ и других экзогенных химических веществ. Эти скрытые энзимопатии выявляются лишь при поступлении в организм определенных лекарственных веществ. Если организм не встретился с теми или иными химическими веществами в своей жизни, то он может и не обнаружить своего дефекта.

Обезвреживание лекарственных веществ в организме обычно происходит в две фазы. В первой фазе благодаря окислению, восстановлению, гидролизу и другим химическим процессам происходит значительное изменение структуры лекарственного вещества, повышается полярность его молекулы. Во второй фазе происходит присоединение (копьюгация) лекарственного вещества или

его метаболитов к глюкуроновой, серной кислотам или аминокислотам и другим веществам.

В результате указанной конъюгации образуются метаболиты более сложной структуры, имеющие большую полярность, они легче растворимы в воде и хорошо выводятся из организма почками.

Одни лекарственные вещества проходят только одну фазу химической модификации, другие — обе. Так, этиловый спирт (C_2H_5OH) путем окисления распадается до $2CO_2 + 3H_2O$, а бензол вначале окисляется до фенола, а последний конъюгирует с серной и глюкуроновой кислотами, превращается в фенилсульфат и фенилглюкуронин, которые выводятся с мочой.

Многие ферменты лекарственного метаболизма локализируются в эндоплазматических мембранах клеток печени и других органов, в форменных элементах крови и в ее сыворотке. Особенно важно для детоксикации посторонних (ксенобиотиков) состояние печени, где локализуется комплекс цитохрома Р-450, участвующего в их обмене.

Рассмотрим основные ферменты, регулирующие распад лекарственных веществ.

ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ФЕРМЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА

1. *Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа* (Г6ФД). Этот фермент участвует в обмене глюкозы. Он способствует присоединению к ней фосфорной кислоты. Одновременно он участвует в метаболизме многих лекарственных препаратов: антималярийных препаратов (хинина, плазмоцида, примахинна), аскорбиновой кислоты, сульфаниламидных препаратов, антибиотиков, анальгетиков, ПАСКа и др. Дефицит Г6ФД в эритроцитах приводит к уменьшению содержания в них восстановленного глутатиона, что проявляется уменьшением стабильности мембран эритроцитов. Прием такими лицами указанных лекарственных препаратов, а также крыжовника, красной смородины и конских бобов (*Vicia faba*) приводит к гемолизу эритроцитов. Заболевание называется **фавизмом**. О нем знали уже древние греки. Так, Пифагор (VI век до нашей эры) предостерегал своих учеников от употребления в пищу конских бобов, вызывающих у некоторых мужчин желтуху. Это рецессивное заболевание, сцепленное с полом.

Болеют лица мужского пола. Это редкое заболевание, которое встречается в странах побережья Средиземного моря, где распространена тропическая малярия. Лица с дефицитом Г6ФД более устойчивы к тропической малярии, поэтому отбор способствует распространению в популяции этих больных. Лица с дефектным ферментом Г6ФД должны воздерживаться от употребления в пищу бобов, крыжовника, красной смородины.

Глютатионредуктаза. Также участвует в обмене многих лекарственных препаратов. При дефекте этого фермента гемолиз эритроцитов может наступить даже спонтанно, т. е. без заметных причин. Таким лицам опасно назначать окисляющие препараты: хлорноватокислые соли, мышьяковистый водород, гидразин, аналин, гидрохинон, препараты таллия. Заболевание определяется аутосомно-рецессивным геном.

Метгемоглобинредуктаза. Этот фермент превращает метгемоглобин, в котором железо трехвалентное, в гемоглобин, в котором железо двухвалентное. В метгемоглобине кислород прочно связан с гемоглобином и почти не диссоциирует, не поступает в ткани. Поскольку в гемоглобине железо двухвалентное, то такой гемоглобин легко присоединяет и отдает кислород тканям. При дефиците этого фермента даже слабые окислители (нитрат натрия, амилнитрит, нитроглицерин, сульфаниламиды, ПАСК, хинин, антипирин и др.) вызывают превращение нормального гемоглобина в метгемоглобин, особенно при длительном их приеме, а в некоторых случаях и однократный прием приводит к массивному образованию метгемоглобина и резкому кислородному голоданию тканей. Наследуется заболевание аутосомно-рецессивно.

СЫВОРОТОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА

Каталаза. Каталаза является ферментом, разрушающим пероксид водорода (H_2O_2) на воду и кислород. Она защищает гемоглобин от перехода его в метгемоглобин, а также участвует в метаболизме этилового и метилового спиртов. Пероксид водорода в нашем организме в небольших количествах образуется в результате нормальных обменных процессов и жизнедеятельности микроорганизмов, а также под влиянием гемолитических препаратов, поступающих из внешней среды.

Лица с пониженной концентрацией каталазы или с ее отсутствием страдают воспалительными заболеваниями слизистых полостей рта и носа. Иногда у них развивается сепсис. Они очень чувствительны к этиловому спирту, так как у них происходит медленное его разрушение. Зато они менее чувствительны к метиловому спирту из-за медленного его разрушения до токсического формальдегида. **Полное отсутствие каталазы (акаталаземия)** — аутосомно-рецессивное заболевание. У гетерозигот активность фермента снижена. У них воспалительные процессы слизистых оболочек имеют затяжное течение.

Псевдохолинэстераза. В организме человека имеются две холинэстеразы: истинная, или холинэстераза, которая гидролизует медиатор ацетилхолин, и псевдохолинэстераза, являющаяся ферментом лекарственного метаболизма. Она обеспечивает гидролиз миорелаксантов (дитилина и других веществ с курареподобным действием), которые применяются в хирургической практике при интубациях, эндоскопии и других кратковременных операциях. Известно, что при введении дитилина и его аналогов наступает обездвиженность и остановка дыхания, которая длится 2—5 минут, так как введенный дитилин за это время разрушается псевдохолинэстеразой до холина и янтарной кислоты, которые не обладают курареподобной активностью. При дефекте псевдохолинэстеразы введение дитилина может вызвать обездвиженность и остановку дыхания на несколько часов. Такого больного можно спасти переводом на управляемое дыхание и срочным введением свежей крови, взятой у лиц с нормальным содержанием псевдохолинэстеразы. Это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое часто встречается среди эскимосов Аляски.

Псевдохолинэстераза синтезируется в печени. При заболеваниях печени, при ожогах, отравлениях фосфорорганическими соединениями, а также у новорожденных активность ее понижена, а при тиреотоксикозе, нефрите, гипертонии, шизофрении — повышена.

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА

Уридинфосфатглюкуронилтрансфераза (УДФГТ). Этот фермент участвует в метаболизме как эндогенных веществ (билирубина, половых гормонов, гормонов надпочечников, щитовидной железы), так и лекарственных препаратов. Он участвует в присоединении к указанным веществам глюкуроновой кислоты, что приводит к образованию неактивных водорастворимых веществ, которые выводятся с мочой и желчью. Недостаток УДФГТ проявляется желтухой из-за нарушения выделения билирубина. В клинике выделяется четыре основных синдрома нарушения билирубинового обмена, которые описаны ранее.

Фермент УДФГТ участвует в метаболизме антибиотиков (стрептомицин, левомицетин, хлормицетин), а также кортизона. Прием указанных препаратов у больших лиц вызывает желтуху.

При неспецифических заболеваниях печени часто наблюдается угнетение активности УДФГТ. Так, мужчины, болеющие гепатитом, приобретают некоторые женские черты из-за того, что у них женские половые гормоны, которые в норме синтезируются и выделяются в небольшом количестве, недостаточно конъюгируют с глюкуроновой кислотой, плохо разрушаются и выводятся из организма. У детей первых дней жизни печеночные ферменты незрелые, активность их ослаблена, они легко угнетаются грудным молоком, в котором в первые дни лактации содержится прегнандиол. Поэтому в случае появления желтухи в первые дни жизни ребенка кормление грудью матери необходимо заменить молоком другой матери, которая родила два-три месяца тому назад. К этому времени в молоке такой кормящей матери прегнандиола уже нет.

Ацетилтрансфераза. После введения в практику лечения больных туберкулезом изониазида (гидразида никотиновой кислоты) выявлена неодинаковая переносимость его больными. У некоторых из них вскорости развивались полиневриты и другие осложнения со стороны нервной системы, а у больных эпилепсией учащались эпилептические припадки. Было установлено, что инактивация изониазида происходит путем ацетилирования с помощью фермента N-ацетилтрансферазы и последую-

щего его гидролиза. По способности разрушать изониазид лица делятся на быстрых и медленных ацетиляторов. Быстрое ацетилирование определяется аутосомно-доминантным геном. Медленные ацетиляторы — это гомозиготы по рецессивному аллелю. Медленных ацетиляторов выявляют нагрузочным тестом с введением изониазида из расчета 10 мг/кг и определения затем его концентрации в крови через 6 часов. В норме она должна быть около 1 мг/мл. Если она остается на уровне 5 мг/мл, то такого субъекта относят к медленным ацетиляторам. Прием изониазида медленными ацетиляторами в течение длительного времени может привести к развитию нейротпатий, аллергий (экзема, нейродермит), обострению ревматизма. Среди быстрых ацетиляторов чаще наблюдается рак легкого и желудка, чем среди медленных ацетиляторов.

Таким образом, в данной главе мы перечислили лишь наиболее изученные лекарственные энзимопатии. В практике врача встречается значительно больше извращенных реакций на прием различных лекарственных препаратов. Так, при нарушении у больного порфиринового обмена прием барбитуратов, сульфаниламидных препаратов, амидопирин усиливает клинические проявления порфирии. Женщины II (A) группы крови склонны к развитию тромбозов на почве приема оральных контрацептивов. Сульфален быстрее разрушается у светловолосых и светлоглазых мужчин и женщин, чем у темноволосых. У больных фенилкетонурией отмечена повышенная чувствительность к катехоламинам (адреналину, норадреналину), так как в их организме они образуются в незначительном количестве. При этом у больных появляются многие симптомы гипер адреналинемии. У больных болезнью Дауна повышена чувствительность к атропину. У больных первичной (застойной) глаукомой, обусловленной уплощением передней камеры глаза, эфедрин и противогистаминные препараты часто оказывают парадоксальное действие, в то время как у больных вторичной глаукомой эти препараты можно назначать с лечебной целью. У лиц, предрасположенных к подагре или сахарному диабету, прием салицилатов и хлортиазида вызывает обострение заболевания или даже провоцирует некоторые новые симптомы.

На активность ферментов лекарственного метаболизма оказывают влияние некоторые медикаментозные сред-

ства. Так, люминал, аскорбиновая кислота, алкоголь активируют многие из них, а глюкоза — угнетает.

Наряду с неодинаковой переносимостью фармакологических препаратов отмечается широкая вариация чувствительности к пищевым, промышленным и бытовым ксенобиотикам. Известны промышленные экземы, дерматиты, поражения слизистых дыхательных путей. Так, эмфизема легких часто развивается у стеклодувов, шахтеров и работников химической промышленности, длительно работающих на вредных предприятиях. Но у лиц с пониженной активностью α -1-антитрипсина эмфизема может развиваться даже при недлительной работе на химически вредных предприятиях или в шахте. Данный дефект обусловлен аутосомно-рецессивным геном. У некоторых лиц, работающих на вискозном производстве, где применяется сероуглерод, очень рано развиваются полиневриты. Повышенная чувствительность у некоторых лиц отмечена к вдыханию паров ароматических изоцианатов (диазоцианат толуола, метиленбисфенилизоцианат), которые вызывают астматические приступы удушья. Некоторые лица слишком чувствительны к наркотическим веществам. У них после хирургических операций с наркозом появляется гипертермия, во время которой они могут погибнуть. Установлена наследственно обусловленная индивидуальная непереносимость к различным пищевым веществам, а также повышенная склонность к употреблению тех или иных наркотических веществ. Около трети населения земного шара не ощущает горького вкуса раствора фенилтиомочевины. Способность ощущать вкус этого вещества определяется аутосомно-доминантным геном и зависит от наличия фермента тирозинидазы, находящегося в слюне. Поэтому семейные зобы чаще встречаются у лиц, не способных ощущать вкус фенилтиомочевины, так как эти лица не избегают продуктов, содержащих вещества типа метилтиоурацила. Не все лица ощущают миндальный запах синильной кислоты. Способность ощущать ее запах определяется рецессивным геном, расположенным в X-хромосоме. Среди мужчин не ощущает этот запах каждый пятый, а среди женщин — каждая двадцатая.

Все вышеперечисленные факты указывают на широчайшую наследственную гетерогенность человека. Успехи фармакогенетики способствуют выработке более рациональных схем лечения больных и осуществлению вра-

чебного принципа: лечить не болезнь, а больного. Все гигиенические рекомендации (установление предельно допустимых концентраций каких-либо токсических соединений, пороговых доз ионизирующих излучений, профилактические советы, направленные на укрепление здоровья, и т. д.) должны учитывать генетическое разнообразие человека. На каждого пациента врач должен составить медико-генетический паспорт здоровья, в котором необходимо отразить как генетические, так и фенотипические особенности его организма. Вся профилактика заболеваний и все лечение больного должны учитывать данные этого медико-генетического паспорта (Бердышев, 1988).

Глава 27

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Долгое время наследственные болезни считались неизлечимыми, однако благодаря достижениям генетики, молекулярной биологии, биохимии, цитологии и биофизики раскрыты патогенетические механизмы ряда наследственных болезней, относящихся к группе молекулярных. Поэтому в настоящее время открывается возможность патогенетической терапии ряда из них.

Все моногенные заболевания обусловлены нарушением генной экспрессии на уровне ДНК. Эти нарушения вызваны как повреждением отдельных структурных или регуляторных генов, так и целых участков ДНК. Повреждения ДНК могут иметь различную природу, а именно: точечные мутации, делеции, транслокации, инверсии и т. д. Такие дефекты могут привести к модификации, редукции или к полному нарушению структуры белка, кодируемого поврежденным геном, и исчезновению его функций. В гомозиготных рецессивных или гетерозиготных доминантных случаях это может привести к развитию клинических симптомов наследственных заболеваний, многие из которых моногенны. Их частота 1 : 100 000.

А. Хорст (1982) указывает на несколько направлений патогенетической терапии этих заболеваний. Рассмотрим эти подходы.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Большинство молекулярных наследственных болезней — это ферментопатии. Из-за накопления дефектного фермента в организме повышается концентрация одних продуктов обмена и возникает недостаток других. Поэтому терапия этих заболеваний должна предусматривать исправление активности дефектного фермента, выведение излишних (часто токсических) продуктов метаболизма, введение недостающих веществ или исключение из диеты субстратов блокированной реакции. Так, при фенилкетонурии нарушено превращение фенилаланина в тирозин. Поэтому с лечебной целью детям из пищи необходимо устранить или резко уменьшить концентрацию фенилаланина. Это достигается отлучением ребенка от грудного кормления и заменой материнского молока аминокислотными смесями с малым количеством фенилаланина (гипофенат, лафенолак, лофемилк, цимогран, барлофен и др.).

Известно, что многие ферменты состоят из двух частей: белковой (апофермента) и небелковой (кофермента). Коферментами в большинстве случаев являются витамины. При наследственных ферментопатиях в большинстве случаев неполноценным является белковая часть фермента (апофермент). Исправить этот дефектный апофермент пока не удастся. Но если больному с таким дефектным апоферментом вводить большие дозы коферментов, превышающие в десятки и сотни раз обычные, то можно улучшить функцию данного фермента. Большие дозы коферментов, с одной стороны, исправляют дефектный апофермент, а с другой — усиливают его синтез. Исходя из этого положения, Л. Полинг в 1974 г. предложил метод мегавитаминной терапии ряда наследственных нарушений обмена веществ. Так, при метилмалоновой ацидурии нарушено превращение метилмалоновой кислоты в янтарную. Коферментом фермента, участвующего в этой реакции, является витамин В₁₂. Назначение этим больным больших доз витамина В₁₂ приводит к нормализации функции данного фермента и улучшению их состояния. По такому принципу лечат больных цистатионурией, ксантуреновой ацидурией, гиперлипидемией.

Американские врачи рекомендуют мегавитаминную терапию больных шизофренией. Им назначают никоти-

новую кислоту в дозе 3,0—18,0 г в сутки и аскорбиновую кислоту в дозе 3,0 г в сутки.

Для нормального синтеза коллагена необходимо наличие аскорбиновой кислоты. При коллагенозах, где нарушен синтез коллагена, назначают аскорбиновую кислоту по 25,0—30,0 г в сутки. Витамины группы В назначают при ряде наследственных заболеваний. Так, витамин В₁ дают при болезни мочи с запахом кленового сиропа, витамин В₆ — при гомоцистонурии, цистатионурии и ксантурурии. Витамины А назначают при фолликулярном кератозе (болезнь Дарье), витамин Е — при акантоцитозе, фолиевую кислоту — при мегалобластической анемии. В настоящее время известно еще около 12 различных наследственных нарушений обмена веществ, которые могут лечиться высокими дозами витаминов или коэнзимов и кофакторов. Например, наследственное заболевание, связанное с нарушением окисления ксантина и выражающееся спазмами из-за недостатка глутаминдекарбоксилазы отзывается на высокие дозы витамина В₆. Поэтому назначают следующее лечение: детям в возрасте 1,5 года вводят витамин В₆ ежедневно по 2 мг. Возможности такой формы мегатерапии еще до конца не исчерпаны. Так, открыт еще один тип фенилкетонурии, которая возникает из-за недостатка биоптерина, так как в клетках больного отсутствует биоптеринсинтаза. Введение больших доз биоптерина приводит в таких случаях к нормализации обмена веществ.

Методом патогенетической терапии является также нейтрализация и выведение из организма токсических продуктов обмена. Так, у больных гепатоцеребральной дистрофией нарушено выведение меди из организма. Последняя откладывается во многих тканях, в том числе и в головном мозге, что в основном и обуславливает клиническую картину заболевания. Введение этим больным комплексонов и препаратов, содержащих сульфгидрильные группы (SH), например пеницилламина, купринила, металлкапазы, унитиола, способствует выведению из организма избытка меди и улучшению состояния больных. При гемохроматозе нарушен обмен железа, а при синдроме Криглера—Найяра — обмен билирубина. Здесь полезными являются кровопускание и заменное переливание крови.

Важный фактор лечения больных — исправление структуры патологических макромолекул. Так, при сер-

повидно-клеточной анемии гемолитические кризы можно купировать введением цианата калия или натрия (ОСНК). Эти цианаты не надо путать с цианидом калия или натрия (KCN, NaCN). Цианаты разрывают гидрофобные внутримолекулярные связи валина в глобинах, нормализуют структуру гемоглобина и удлиняют продолжительность жизни серповидно-клеточных эритроцитов. Ацетилсалициловая кислота и цистамин также затрудняют образование гидрофобных связей в молекулах глобинов и удлиняют срок жизни эритроцитов.

Широко известна заместительная терапия ряда наследственных заболеваний. Так, при сахарном диабете обычно нарушен синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы. Введение этим больным инсулина животных полностью устраняет указанный дефект. При болезни Паркинсона нарушен синтез дофамина, необходимого для нормального функционирования экстрапиримидной системы. Введение указанным больным предшественника дофамина — α -ДОФА (α -3-4-дигидроксифенилаланина) улучшает состояние больных. При Бирмеровской анемии у больных из-за отсутствия связывающего и транспортирующего белка (фактора Касла) нарушено усвоение витамина B_{12} в кишечнике, что сопровождается характерной для этой анемии клинической картиной. Поэтому этим больным необходимо парэнтеральное введение витамина B_{12} в течение всей жизни. Витамин B_{12} разносится кровью, поступает в ткани и клетки и нормализует синтез нуклеотидов и другие стороны обмена веществ.

Метаболический дефект можно исправить путем изменения диеты. Так, при почечном несахарном диабете терапевтический эффект достигается приемом больших количеств воды. При адреногенитальном синдроме, сопровождающемся потерей солей, больным следует назначать большое количество воды и хлорида натрия. При почечном канальцевом ацидозе — назначать большое количество ощелачивающих средств. Вообще питание должно быть не только сбалансированным, но и корригирующим наследственные дефекты.

Некоторые дефектные ферментные системы можно активировать путем назначения медикаментозных препаратов. Так, при гипербилирубинемии Жильбера и Криггера — Найяра прием небольших доз фенобарбитала усиливает активность уридилфосфатглюкозодегидрогена-

зы и трансферазы глюкуроновой кислоты, способствующих связыванию билирубина с глюкуронами и выведению его из организма.

При псевдогипопаратиреонизме нарушен кальцевый обмен из-за недостаточности почечной гидроксилазы. Прием этими больными максимальных доз витамина D (в 100 раз выше нормальных доз) приводит к нормализации кальцевого обмена.

При галактоземии у ребенка нарушен обмен галактозы, которой много в грудном молоке матери. Поэтому такого ребенка нужно с первых дней переводить на кормление коровьим молоком, в котором галактозы меньше, чем в женском.

У больных целиакией отмечается непереносимость некоторых белков, которые содержатся в хлебных изделиях из пшеницы. Поэтому из их диеты необходимо исключить мучные и крупяные пшеничные изделия, а переводить на кормление рисом и кукурузой. Больные болезнью Рефсума не должны употреблять в пищу зеленые овощи и фрукты, а также молоко и масло от коров, пасущихся на зеленой траве.

Больным гемофилией следует периодически вводить антигемофильный глобулин. При пароксизмальной миоплегии в зависимости от ее формы следует ограничивать продукты, содержащие много калия или кальция. Больные пигментным ретинитом должны избегать освещения глаз ультрафиолетовыми лучами. С этой целью они должны носить очки с красными стеклами.

При миопатиях больным необходимо периодически повторять курсы лечения анаболическими гормонами, АТФ, МАП, проводить гемотрансфузию.

При многих наследственных нарушениях обмена веществ, биохимическая сущность которых еще не выяснена, полезным является периодическое введение больным лейкоцитарной массы человеческой крови.

Разработана методика введения в организм больных наследственными заболеваниями недостающих веществ при помощи липосом или эритроцитарных теней. Специально изготовленные липосомы нагружают недостающими соединениями и вводят парентерально в организм больного. Эритроциты больного помещают в гипотонический раствор в смеси с недостающими белками крови здорового человека, которые поглощаются эритроцитами. Затем восстанавливают изотоничность раствора и эри-

троциты с адсорбированными в них ингредиентами крови здорового человека вводят обратно больному.

Синдром Луи-Бар успешно лечится пересадкой тимуса вместе с грудиной, взятой у мертворожденного плода. Это способствует активации как В-, так и Т-иммунной систем. Больным миастенией производят тимэктомию и этим устраняют возникновение аутоиммунных процессов.

При дефицитах ферментов лекарственного метаболизма больной не должен употреблять определенных лекарств. Так, больным с дефектом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) противопоказаны барбитураты, сульфаниламидные препараты и др. Барбитураты противопоказаны также при врожденной порфирии. При дефектности псевдохолинэстеразы противопоказаны препараты курареподобного действия (сукцинилхолин, тубокурарин, дитилин).

В литературе обсуждается метод универсального замещения ферментных нарушений путем подсадки больному человеку амниотической оболочки, которая не отторгается организмом и продуцирует некоторые ферменты, недостающие больному человеку. В «контейнере» амниотической оболочки можно пересаживать участки поджелудочной железы с островками Лангерганса больным сахарным диабетом и ткани других эндокринных желез при дефиците тех или иных гормонов.

Многие наследственные костные дефекты (расщепление нёба, косолапость, незаращение дужек позвонков и др.) успешно исправляются хирургически.

Однако в большинстве случаев наследственной патологии, где пока невозможна патогенетическая терапия, состояние больных может облегчить симптоматическая терапия.

В последние годы разрабатываются перспективные методы лечения и диагностики наследственных заболеваний — биологическая инженерия и биотехнология, задачей которых является создание новых генетических структур на разных уровнях: геномном, геномном, клеточном, тканевом, органном и популяционном.

Генная инженерия — это введение в клетку нормального гена и последующее получение клона клеток с измененными наследственными свойствами. Разработано несколько способов такого введения. Так, с помощью ламбда-фага путем трансдукции из кишечной палочки был перенесен в клетку человеческого организма ген,

определяющий синтез ферментов глюкозо-6-фосфатуридилтрансферазы. Клетка была излечена от галактоземии и в культуре ткани дала несколько нормальных поколений. Разработана методика получения генов химическим путем по аминокислотной последовательности белка или на матрице РНК с помощью обратной транскриптазы с целью введения этого гена в клетку с помощью специальных векторов, электропорации, лазерных проколов оболочки клеток, липосом. Таким путем были получены гены, определяющие синтез гипофизарного гормона роста, соматостатина, инсулина, интерферона и введены в бактериальные клетки, которые после этого начали продуцировать гормоны и интерферон млекопитающих. Генная инженерия порождает и ряд затруднений. Так, Г. А. Анненков (1978) указывает, что введение в соматические клетки здорового гена без одновременного удаления дефектного может привести к увеличению содержания ДНК в клетках, а избыток ДНК — к патологии.

Мембранная инженерия уже привела к созданию липосом, с помощью которых можно целенаправленно доставлять в нужные клетки как отдельные гены и хромосомы, так и активные токсины, убивающие клетки, например раковые клетки прямой кишки. Липосомы — это искусственные липопротеиновые пузырькообразные структуры, которые легко захватываются клетками.

Применение липосом позволяет «вылечить» клетки, имеющие генетический дефект (пока только на уровне клеток). Тяжелое неврологическое расстройство — болезнь Тея — Сакса обусловлена тем, что в клетках больного нет фермента бета-11-ацетилгексозаминидазы.

В здоровых клетках этот фермент сосредоточен в лизосомах. Поэтому когда данный фермент, заключенный в липосому, ввели в культуру клеток, то липосомы проникли через мембрану, были захвачены лизосомами, которые и пополнились недостающими ферментами. Трудность заключается в том, что при синдроме Тея — Сакса в основном поражаются клетки головного мозга, мембраны которых труднопроницаемы для липосом.

Одна из возможностей направленного транспорта — создание липосом, чувствительных к повышению температуры или к изменению pH среды и несущих моноклональные антитела к антигенам пораженного органа.

Липосомы этого типа высоко чувствительны к температуре и распадаются даже при незначительном повыше-

нии температуры тела теплокровного животного или человека, освобождая при этом содержимое в участке своего расщепления. Эффективность направленного транспорта такого рода липосом проверялась в опытах на мышцах, имеющих злокачественные опухоли. Животным вводили температурочувствительные липосомы, содержащие противоопухолевые препараты — метатрексат или цис-дихлораминплатину, а затем повысили температуру в том участке тела, где была локализована опухоль. Высвобождение заключенных в липосомах препаратов в области с повышенной температурой происходило в 4 раза эффективнее, чем в контрольных опытах. Развитие опухоли подавлялось.

Подобные достижения сулят большие надежды на будущие успехи в лечении наследственных заболеваний.

Хромосомная инженерия — конструирование хроматина (сборка нуклеосом из ДНК и гистонов, более сложных структур) и целых хромосом. Уже синтезирована, например, хромосома дрожжей со всеми регуляторными структурами.

Геномная инженерия — это создание нового генома в клетке. Ее широко используют в растениеводстве, получая триплоидную сахарную свеклу, полиплоидные формы пшеницы, или, например, капустно-редечные плодовые гибриды (Г. К. Карпеченко). На клетках человека геномную инженерию осуществляют очень редко — для изучения некоторых теоретических вопросов.

Эмбриональными инженерами за последние годы были достигнуты значительные успехи в области искусственного оплодотворения в пробирке и методики имплантации эмбриона. Сейчас уже всем известны «дети из пробирки», которые нормально растут и развиваются. Метод позволяет решить проблему стерильности супругов.

Бурный расцвет переживает *иммунная инженерия*. Получены гибридные клетки (гибридомы) путем слияния клетки миеломы, способной к беспредельному размножению, с лимфоцитом иммунизированного животного, который вырабатывает антитела против определенного антигена. Такая гибридная клетка является своего рода фабрикой моноклональных антител против определенного антигена. Таким путем получены антитела к клеткам рака толстой и прямой кишок, которые в соединении с дифтерийным токсином вызывают стопроцентно гибель раковых клеток.

Биологическое конструирование на уровне целого организма — это и трансплантация органов, и получение киборгов — гибридов между организмами и кибернетическими устройствами, и создание парабюотических подопытных животных.

Биологическое конструирование на уровне популяции человека — это предупреждение беременности заведомо дефектным плодом, запрещение близкородственных браков, разрушение изолятов и, наконец, искусственное оплодотворение яйцеклеток бездетных матерей спермиейми здоровых доноров с последующим вынашиванием в матке нормальных женщины, которое пропагандируется западными учеными. Однако многие вопросы биологической инженерии требуют всестороннего изучения, так как при необдуманном их решении можно дискредитировать медицинскую генетику как науку, направленную на благо человека.

Наиболее перспективным и радикальным методом лечения наследственных заболеваний является *генная терапия*, основанная на методах генной инженерии.

Уже известны многочисленные примеры удачного исправления дефектных генов путем введения их нормальных аллелей. Так, американский ученый К. Мэррилл и соавторы из Национального института Здоровья сообщили о трансдукции с помощью фага лямбда бактериального гена в клетку человека. Реципиентом служили фибробласты человека от пациента с галактоземией. Гены можно вводить в клетки также микроинъекцией или другими физическими методами (например, электропорацией — разновидностью электрофореза ДНК). Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки.

В настоящее время врачи-генетики, занимающиеся проблемами генной терапии, склонны считать, что самым эффективным путем введения нужного генетического материала является введение генов с помощью вирусов. Этот метод был подсказан самой природой. В 1966 г. было обнаружено, что у сотрудников, работающих с вирусом папилломы Шоупа, уровень аргинина в крови понижен. Этот вирус содержит ген, контролирующий синтез аргиназы. Внедряясь в геном клеток человека, вирус усиливает синтез аргиназы, расщепляющий аргинин крови. Интересная возможность генотерапии открывается при использовании вируса полиомы. После заражения культуры мышинных клеток вирусом полиомы в них появ-

ляются псевдовирсоны — фрагменты мышшиной ДНК, одетые вирусной оболочкой. Псевдовирсоны прочно адсорбируются на клетках млекопитающих, а затем обнаруживаются в ядрах клеток. Это открывает возможность упаковывать гены в оболочку того или иного вируса и вводить с помощью такого искусственного вектора необходимый генетический материал в клетки зукарнотов.

Преимуществом вирусных векторов является возможность переноса генов сразу во все клетки, причем клетки при этом не повреждаются. Другим наиболее часто употребляемым вектором для целей генотерапии является кДНК ретровируса. Ретровирусы (РТВ) — это РНК-содержащие вирусы, РНК которых в клетке в процессе обратной транскрипции переписывается в ДНК-копию (кДНК). Ретровирусные РНК в клетке или в пробирке подвергаются обратной транскрипции (ретро — обратно), на ней синтезируется копия ДНК (кДНК), которая и является вектором для переноса нужных генов.

На каждой хромосоме человека есть так называемый «активный домен», куда может встроиться чужеродный ген.

После того как ДНК-вектор со встроенными в него генами проникает в клетку, он соединяется с белками и реплицируется в так называемый трансгеном, или тандемный повтор, состоящий из большого количества копий ДНК. Такой тандемный повтор встраивается в более-менее случайный локус хромосомы («активный домен») клетки-хозяина — и начинается его экспрессия. Лучше всего гены экспрессируются в той ткани, где они обычно функционируют: например, металлотиониновые гены — в клетках печени, иммуноглобулиновые гены — в клетках селезенки, глобулиновые гены — в гематопэтической ткани и т. п.

Генная инженерия и терапия пока больше дают теории, чем медицинской практике. Однако перспективы использования генной инженерии и генотерапии для медицины и здравоохранения огромны. В микробиологической промышленности методы генной инженерии уже дают десятки биологически активных веществ — гормонов, антибиотиков, интерферона, аминокислот, витаминов, ферментов, лечебных алкалоидов и т. д. и т. п. Академик В. Н. Энгельгардт в свое время писал в «Литературной газете»: Необычайно увлекательна и проблема создания иммунных антител для лечения инфекционных заболе-

ваний, в том числе и вирусных. Еще заманчивее и грандиознее задача «обеспечения» культурных сельскохозяйственных растений набором генов, которые позволят им непосредственно усваивать атмосферный азот. Это может стать настоящей революцией в сельском хозяйстве, так как сделает ненужным производство азотных удобрений.

Синтез и введение в организм искусственных генов представляет колоссальные возможности для исправления несправедливой природы: можно будет навсегда избавиться от половины врожденных пороков развития сердца, костно-мышечной системы, человек сможет планомерно управлять эволюцией биологических видов, многократно ускоряя и упрочивая этот пока стихийный процесс.

Наряду с положительными сторонами генной инженерии, нельзя забывать и об отрицательных последствиях ее применения. Новые микроорганизмы могут приобрести необычную патогенность или резистентность к известным лекарственным веществам. Последствия прорыва защитных лабораторных барьеров патогенным рекомбинатным микроорганизмом трудно себе представить. Кроме того, процессы образования рекомбинатных молекул могут сопровождаться резким увеличением интенсивности мутагенеза у человека, особенно при введении в клетку экзогенных нуклеиновых кислот. Это может привести к повреждению генетического кода человечества. Особенно большая опасность заключается в том, что составной частью рекомбинатных молекул может быть ДНК *E. coli* — обычного представителя кишечной флоры человека, могущего стать патогенным при изменении своего генома. Здесь, как видим, кроются возможности таких ужасов, перед которыми бледнеют пророчества Апокалипсиса. Такие бактерио-рекомбинанты могут служить источником разного рода эпидемий.

ПРОФИЛАКТИКА

Сейчас главная задача — сохранить наши гены от повреждений, вызываемых многочисленными загрязнителями внешней среды, стрессами, гиподинамией и другими факторами. Мы должны передать следующим поколениям свои гены в целостности и сохранности, передать все их разнообразие, ибо разнообразие генов — наше главное богатство.

Вмешательство в генетический аппарат клеток нашего организма может привести к необратимому их повреждению. Нужно охранить, а не переделывать наш генофонд половых (гаметогенофонд) и соматических (соматогенофонд) клеток.

Новую науку о сохранении генофонда половых клеток человека Г. Д. Бердышев по аналогии и в то же время в отличие от евгеники назвал саногеникой (лат. санус — здоровый и генезис — род, происхождение). Основные задачи саногеники — изучать закономерности повреждения половых клеток генома отдельного человека и генофонда в целом, разрабатывать меры по обеспечению здоровья отдельных лиц и всего населения с тем, чтобы сохранить человечеству уверенность в его родовом бессмертии. Саногеника в отличие от евгеники не ставит перед собой задачу переделывать, усовершенствовать генофонд людей. Главная цель ее — сохранить его в том виде, в каком мы получили его от наших предков и передать в неизменном виде нашим далеким потомкам, обеспечив тем самым здоровье и долголетие отдельной особи в потомстве и бессмертие всего человечества.

Гете писал, что бытиеечно, ибо существуют законы, охраняющие сокровище жизни, которыми украшает себя Вселенная. Открыть эти законы охранения сокровища жизни и является главным предметом исследования саногеники.

Задачей саногеники является сохранение соматогенофонда человека и тем самым обеспечить физическое и психическое здоровье и долголетие людей данного поколения. Саногеника и санология — наука о сохранении соматогенофонда — важный компонент в системе профилактики наследственных заболеваний человека.

Профилактика наследственных болезней должна быть направлена на максимальное устранение влияний на организм разнообразных мутагенных факторов: лучевой, тепловой энергии, химических веществ, в том числе и медикаментозных средств, биологических мутагенов (вирусов, особенно СПИДа).

Особенно надо оберегать от этих воздействий молодых людей детородного возраста. Молодым людям не должны проводиться гемотрансфузии без острых на то показаний. Спиртные напитки и курение до беременности и во время беременности пагубно влияют на потомство, а также гиподинамия, стрессы.

Метаболизм этилового спирта (этанол) осуществляется в основном двумя печеночными ферментами: алкогольдегидрогеназой и ацетилдегидрогеназой. Цитоплазматический фермент алкогольдегидрогеназа способствует превращению алкоголя в ацетальдегид, а митохондриальный фермент ацетилдегидрогеназа превращает ацетальдегид в уксусную кислоту. Последняя вступает в обмен углеводов Кребса и в конечном итоге превращается в конечные продукты — CO_2 и H_2O . Активность указанных ферментов у разных лиц бывает неодинакова. У одних она очень высокая, и поступивший в организм такого субъекта этанол быстро разрушается. Такие лица могут принимать большие дозы этанола, и у них может развиваться привычка к употреблению этанола, а впоследствии и алкоголизм. У других лиц активность этих ферментов бывает низкой, и у них даже небольшие количества этанола вызывают быстрое долго длящееся опьянение. Такие лица к развитию алкоголизма не склонны. Активность ферментов генетически обусловлена и передается по наследству. Поэтому возможно развитие алкоголизма в ряде поколений определенной фамилии.

Алкоголь и продукты его дальнейшего обмена оказывают токсическое влияние на все ткани, особенно богатые водой, как-то мозг и печень. Они оказывают влияние и на половые железы и половые клетки (гаметы). В половых клетках они могут повреждать генетический аппарат — хромосомы, нуклеиновые кислоты. Значительные повреждения приводят к уменьшению зачатия и снижению рождаемости. Менее значительные повреждения приводят к развитию эмбрионов и детей с различными уродствами.

Особенно большой вред потомству приносит употребление этанола женщиной во время беременности. Самыми опасными являются так называемые критические периоды. Это первые 7—8 дней после зачатия, до имплантации зиготы в слизистую матки, и затем 3—6-я недели беременности, когда закладываются разные органы эмбриона. Повреждение зиготы в первые дни зачатия может привести к ее гибели, и беременность не наступит. Повреждение в период органогенеза приводит к рождению плода с различными уродствами. Если органы сформировались нормально, а беременная продолжает употреблять алкоголь, то происходит задержка развития всех органов, так как алкоголь через плаценту проникает и к пло-

ду. В легких случаях внешних дефектов может и не быть, но у таких детей часто развиваются неврозы, агрессивность, эпилепсия. В тяжелых случаях рождаются дети с алкогольным синдромом. Это микроцефалы с косоглазием, удлинением костей лица и недоразвитием лобных костей (низкий лоб или лоб в виде балкона), уплощенным затылком, маленьким седловидным носом, низким расположением ушных раковин, широким ртом с выступающей верхней губой (рыбий рот), а также с рядом пороков внутренних органов.

Если беременная употребляет спиртные напитки после 18 недель беременности, когда все органы уже сформированы, то у плода может развиваться синдром зависимости от алкоголя, когда родившийся ребенок с первых дней нуждается в приеме этанола.

У женщин-алкоголичек если и рождается ребенок внешне без заметных дефектов, то у него наблюдается в разной степени дефект умственного развития, который проявляется как в первые годы жизни, так и в более отдаленные периоды.

Большую опасность для организма представляют наркотики и транквилизаторы при злоупотреблении ими. К ним развиваются привыкание и толерантность, психическая и физическая зависимость. Они приводят к поражению внутренних органов и психической деградации. Наркотические вещества проникают через плаценту. Поэтому если ими злоупотребляет беременная женщина, то у нее могут родиться дети с разными дефектами в умственном развитии, а также развивается зависимость от наркотиков у ребенка.

Важной является пропаганда генетических знаний среди населения. Больным некоторыми наследственными заболеваниями следует воздержаться от деторождения. Недопустимы близкородственные браки между лицами, в семьях которых наблюдаются наследственные заболевания. Важным является выявление гетерозиготных носителей патологического гена и предупреждение о нежелательности браков между такими носителями. Они должны вступать в брак со здоровыми по данным генам лицами. Опасение, что браки между носителями патологических генов и здоровыми людьми могут вызвать «засорение» популяции, А. Хорст (1982) считает необоснованным, так как в этих браках понижена рождаемость, а также потому, что гетерозиготные носители патологи-

ческих генов затрагивают минимальную часть населения. Рассмотрим роль медико-генетических консультаций в профилактике наследственных заболеваний. Появление в семье больного ребенка с наследственным заболеванием является большим несчастьем и порождает ряд вопросов как у самих родителей, так и у их родственников. Это прежде всего вопросы о дальнейшем деторождении, о судьбе братьев и сестер и т. д. На ряд этих вопросов ответить невозможно без сложных современных цитологических исследований. Врач, которому будут заданы эти вопросы, должен быть хорошо подготовленным в вопросах общей и клинической генетики, особенно хорошо распознавать наследственные заболевания. Если подозревается наличие моногенного молекулярного заболевания, то прежде всего необходимо установить, наследственно ли данное заболевание или речь идет только об его фенкопии. Затем необходимо выяснить тип наследования, знать пенетрантность данного патологического гена и критический возраст, в котором он обычно проявляется. Следует также определить, какой характер носит изучаемое наследственное заболевание: получено ли оно по наследству от больных родителей или же возникла новая мутация в гаметках здоровых родителей или в клетках зиготы на первых этапах ее дробления. Только после уяснения всех этих вопросов можно дать определенное заключение и те или иные советы. Нередко один врач-генетик эти вопросы самостоятельно решить не может, особенно установить характер заболевания, в частности определить, наследственное ли данное заболевание или речь идет о фенкопии. Врач-генетик должен работать в содружестве с высококвалифицированными специалистами в области разных клинических дисциплин. Из этих соображений медико-генетическую консультацию целесообразно организовывать при крупных многопрофильных поликлинических отделениях. Консультация должна располагать современной цитологической и биохимической лабораториями, так как окончательный диагноз обычно подтверждается биохимическими или цитологическими исследованиями.

Врач-генетик должен лично осмотреть больного и его родителей, а также ближайших родственников, что очень важно для установления типа наследования, так как заболевание нередко проявляется микросимптомами, из-за чего наблюдаются случаи «пропуска» заболевания в

поколениях, вследствие чего неправильно делается заключение о новой мутации. Особенно надо быть осторожным с заключением о возникновении новой мутации при аутосомно-рецессивных заболеваниях. Известно, что аутосомно-рецессивное заболевание возникает у гомозигот при встрече в супружеской паре других гетерозигот по данному гену. Возникновение одной и той же новой мутации в гомологичных локусах хромосом обоих супругов мало вероятно, поэтому необходимо тщательное клиническое и биохимическое исследование обоих супругов.

Прогноз потомства может быть различным в зависимости от того, как определяется наследование данного заболевания (моногенно или полигенно, или это хромосомное заболевание).

Рассмотрим несколько примеров, с которыми чаще всего может встретиться врач-генетик в медико-генетической консультации.

Консультирование при хромосомных заболеваниях

а) К врачу-генетику обратилась женщина 36 лет. У нее в позднем браке (мужу 40 лет) родился ребенок с болезнью Дауна. Ее интересует вопрос, может ли она в последующих родах иметь здорового ребенка, так как она и муж хотят иметь детей.

Известно, что болезнь Дауна может быть обусловлена трисомией по 21-й хромосоме, транслокацией 21-й хромосомы на другие хромосомы или мозаицизмом, когда часть клеток имеет нормальный кариотип (46), а вторая часть 47 хромосом с лишней 21-й хромосомой.

В пожилом возрасте родителей, как в данном случае, рождение ребенка с болезнью Дауна чаще всего обусловлено трисомией 21-й хромосомы. До 40-летнего возраста матери частота рождения детей с болезнью Дауна в популяции не превышает 1%. Это риск небольшой, и этой женщине можно рекомендовать забеременеть, но ей надо обязательно сделать амниоцентез на 12—14-й неделе беременности и исследовать кариотип плода. При отсутствии трисомии она может родить здорового ребенка. Кариотип родителей в этом случае исследовать не надо, так как он обычно бывает нормальный.

б) К врачу-генетику обратились супруги 20 лет, у которых родился ребенок с болезнью Дауна. Их интересует

возможность иметь здоровых детей в последующих беременностях.

Рождение ребенка с болезнью Дауна у молодых супругов скорее всего обусловлено транслокацией у одного из супругов 21-й хромосомы на другую. В этом случае необходимо исследование кариотипа обоих супругов, а также ребенка. Если транслокация выявлена у жены, то риск рождения повторного больного ребенка очень велик. Теоретически он равняется 33 %, а практически, на основании статистического материала, не превышает 20 %. Это очень большой риск, и дальнейшее деторождение женщине не рекомендуется. Если транслокация будет обнаружена у супруга, то риск уменьшается и составляет 2 %. Убедительного объяснения этому факту нет. По-видимому, спермий с 24 хромосомами имеет меньше шансов к оплодотворению яйцеклетки. В этом случае вопрос о дальнейшем деторождении здорового ребенка может быть решен после производства амниоцентеза и исследования кариотипа плода. При обнаружении транслокации у обоих супругов риск повторного рождения ребенка с болезнью Дауна возрастает до 100 %. Поэтому таким супругам деторождение рекомендовать не следует.

При болезни Дауна, обусловленной мозаицизмом, риск повторного рождения больного ребенка очень велик. Он доходит до 50 %. Поэтому деторождение без амниоцентеза не рекомендуется.

При синдромах Шерешевского — Тернера и Клайнфельтера медико-генетическое консультирование затруднено, так как эти синдромы обычно диагностируются в период полового созревания. Поэтому если у ближайших родственников были случаи данных заболеваний, то необходимо исследование кариотипа клеток плода с амниотической жидкостью, а также полового хроматина для раннего установления диагноза и возможности раннего терапевтического воздействия гормональными препаратами (до полового созревания). Дети с синдромом Шерешевского — Тернера обычно рождаются у родителей низкого роста с признаками акромикрии и гипогонадизма. Дети с синдромом Клайнфельтера обычно рождаются у пожилых супругов.

Больные болезнью Дауна, синдромами Шерешевского — Тернера и Клайнфельтера обычно бесплодны, поэтому консультация здесь упрощается,

Консультирование при моногенных (менделирующих) наследственных заболеваниях

С этой группой заболеваний врачу-генетику приходится встречаться чаще всего. После установления наследственной природы заболевания необходимо выяснить тип его наследования, так как риск повторного рождения больного ребенка зависит от типа наследования. При аутосомно-доминантных наследственных заболеваниях, если данным заболеванием болеет один из супругов, риск рождения больного ребенка равняется 50 %, умноженным на пенетрантность данного гена. Так, при пенетрантности гена в 20 % риск равняется 50×20 или $0,5 \times 0,2 = 0,1$ или 10 %. Это большой риск, и в данном случае деторождение нежелательно. Так как при большинстве генных наследственных заболеваний биохимический дефект неизвестен, то на основании биохимического исследования амниотической жидкости пренатальная диагностика невозможна. Здесь прогноз можно высказать лишь в вероятной форме.

Далеко не все аутосомно-доминантные наследственные заболевания приводят к выраженной инвалидности. Поэтому врач должен определить возможность трудовой адаптации будущего больного ребенка. При большинстве наследственных заболеваний нервной системы больные обычно являются инвалидами и в большинстве случаев нуждаются в постороннем уходе. Поэтому в этих случаях от деторождения следует воздержаться.

С. Н. Давиденков (1961) указывал, что при доминантных заболеваниях с высокой пенетрантностью патологического гена (невральная амиотрофия Шарко — Мари — Тута, миопатия Ландузи — Дежерина, лопаточно-перонеальная амиотрофия, спинальная амиотрофия, гипертрофический неврит, прогрессирующая офтальмоплегия, атрофическая миотония, парамиотония, болезнь Штрюмпеля, туберозный склероз Бурневилля, нейрофиброматоз Реклингхаузена, наследственная атрофия слуховых нервов) риск передачи заболевания потомству очень большой. Поэтому больным этим заболеванием следует воздержаться от деторождения. Братья и сестры указанных больных, если они пережили критические периоды, в которых обычно проявляется данное заболевание, могут иметь здоровых детей, а поэтому противопоказаний для деторождения нет.

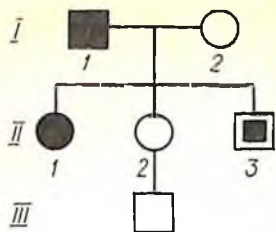


Рис. 72. Родословная больного хореей Гентингтона

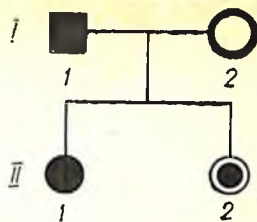


Рис. 73. Родословная при телеангиэктазии Ослера

При доминантных наследственных заболеваниях, которые не сопровождаются большими дефектами и не приводят к выраженной инвалидности больных (миотония Томсена, цветовая слепота, а также мелкие аномалии скелета, которые могут быть исправлены ортопедическими операциями), деторождение не противопоказано.

Рассмотрим некоторые примеры.

а) К врачу-генетику обратился молодой человек 25 лет. Он хочет вступить в брак и иметь детей. Его интересует вопрос, будут ли его дети здоровыми, так как его старшая сестра, 35 лет, а также отец — больны хореей Гентингтона. Средняя сестра пробанда, 30 лет, здорова, имеет ребенка. Составляем родословную (рис. 72). Из родословной видно, что тип наследования аутосомно-доминантный. Пенетрантность гена, определяющего развитие хореей Гентингтона, очень высокая и достигает до 100 %, но заболевание проявляется обычно в возрасте 35—40 лет, а иногда и позже. Пробанд и его средняя сестра могут нести патологический ген, который еще не проявился. Судьба ребенка средней сестры также неизвестна. Тесты для выявления патологического гена в доклиническом периоде не разработаны. В некоторых случаях заболевание можно спровоцировать дачей порошка α -ДОФА, но такая провокация небезопасна, так как после нее может начаться развитие болезни, кроме того, этот тест не всегда бывает положительным даже у носителей патологического гена. Существенное значение имеет исследование интеллекта пробанда и его эмоциональной сферы.

При дефекте интеллекта и эмоциональной неустойчивости предположение о носительстве патологического гена становится более вероятным. Деторождение в данном случае нецелесообразно до достижения пробандом

критического возраста, в котором проявляется данное заболевание (35—40 лет).

б) К врачу обратилась девушка 18 лет. Она собирается вступить в брак и иметь детей, но ее интересует вопрос: будут ли ее дети здоровыми? Старшая сестра пробанда умерла от внутреннего кровотечения на почве телеангиэктазии Ослера. Этим заболеванием болел и ее отец. Мать здорова. Составляем родословную (рис. 73). Болезнь Ослера наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью и разной экспрессивностью. Обратившаяся за советом девушка может быть носителем патологического гена, который проявился нерезко. Врачу необходимо тщательно осмотреть ее кожные покровы и видимые слизистые, провести капилляроскопию, а также расспросить об имевших место кровотечениях. Если у нее не будут найдены признаки неполноценности сосудов, то можно утверждать, что пробанд здорова и может иметь здоровых детей.

Если в семье есть больной с аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием, таким, как атаксия Фридриха, амавротическая идиотия, гепатоцеребральная дистрофия, миопатия Эрба, фенилкетонурия, то дальнейшее деторождение в этих семьях нежелательно. Братья и сестры родителей больного ребенка должны быть всесторонне обследованы. Если выявится, что они являются носителями патологического гена, то должны быть осведомлены об этом. Им не рекомендуется вступать в брак с подобными гетерозиготами, а также избегать родственных браков.

Рассмотрим пример.

а) У молодых супругов, двоюродных сибсов, родился ребенок, больной амавротической идиотией Тея—Сакса. Родителей интересует возможность иметь здоровых детей в последующих родах. В их фамилии по линии отца были случаи рождения детей с амавротической идиотией.

Составляем родословную (рис. 74). На протяжении трех поколений заболеваний детей амавротической идиотией не было, но так как в их фамилии были подобные заболевания и родители ребенка являются двоюродными сибсами, то можно с большей долей вероятности предположить, что оба супруга гетерозиготные носители гена амавротической идиотии. Это предположение было подтверждено нахождением вакуолизированных лимфоцитов в их крови. Шансы рождения в этой семье здорового или

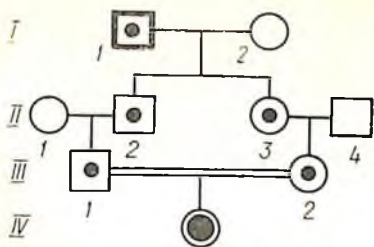


Рис. 74. Родословная при болезни Тея — Сакса

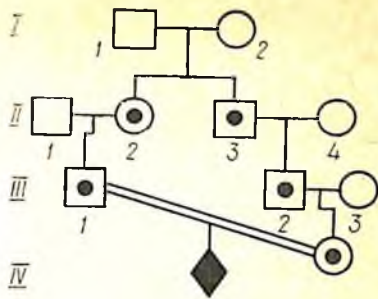


Рис. 75. Родословная при пигментной ксеродермии

больного ребенка равняются 75 и 25 %. Это очень большой риск, и дальнейшее деторождение в этой супружеской паре нецелесообразно.

б) В супружеской паре, в которой дядя женат на своей двоюродной племяннице (дочери двоюродного брата), родился ребенок с пигментной ксеродермой, которая вскоре переродилась в раковую опухоль, от которой он и погиб. Супругов интересует здоровье последующих детей. В семье на протяжении трех поколений подобных заболеваний не было, но у супругов и у их родных выражены веснушки, которые больше появляются весной и летом. Составляем родословную (рис. 75). Из родословной видно, что заболевание носит аутосомно-рецессивный тип наследования. Пигментная ксеродерма — это гетерогенное заболевание. Описаны как аутосомно-доминантные (более легкие формы), так и аутосомно-рецессивные ее формы, которые протекают более тяжело. Пигментная ксеродерма относится к группе репаративных наследственных заболеваний, при которых нарушено восстановление поврежденных нитей ДНК ультрафиолетовыми лучами солнца. Обильные веснушки нередко служат показателем гетерозиготного носительства патологического гена.

Это носительство можно подтвердить цитологически, исследуя способность фибробластов кожи пробандов к восстановлению ДНК после ультрафиолетового облучения. Так как родители являются гетерозиготными носителями рецессивного гена, то дальнейшее деторождение в этой супружеской паре нецелесообразно.

При рецессивных заболеваниях, сцепленных с полом, опасным является рождение ребенка мужского пола, так

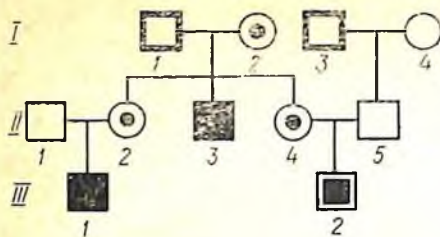


Рис. 76. Родословная при гемофилии

интересует возможность иметь в последующем здоровых детей. Супруги здоровы. По линии отца гемофилии не было, а по линии матери у ее старшего брата и сына старшей сестры была гемофилия, от которой они и погибли из-за внутримозговых кровоизлияний. Составляем родословную (рис. 76). Из родословной видно, что заболевание сцеплено с X-хромосомой, болеют лица мужского пола. Мать пробанда и ее старшая сестра являются гетерозиготными носителями патологического гена, который они унаследовали от своей матери (бабушки пробанда) — также носительницы данного гена. Риск родить больного ребенка в этой семье, если он будет мужского пола, равняется 50%. Если же он будет женского пола, то фенотипически будет здоров, но 50% дочерей могут быть носителями патологического гена, как и их мать. Поэтому в случае желанья иметь второго ребенка необходимо произвести амниоцентез для определения пола плода по наличию полового хроматина в клетках амниотической жидкости, а также путем определения кариотипа. При установлении мужского пола плода роды целесообразны и такую беременность следует прервать.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ПОЛИГЕННОМ НАСЛЕДОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Полигенно определяемые заболевания не подчиняются законам Менделя. Вероятность их наследования на основании генетических законов рассчитать трудно. Частота их появления рассчитывается эмпирически, на основании анализа большого количества заболеваний в популяции. Некоторые из полигенно наследуемых заболеваний можно диагностировать пренатально с помощью биохимического исследования амниотической жидкости. Рассмотрим пример. В семье родился ребенок с анэнце-

как лица мужского пола являются гемизиготными (половинными) по генам, локализованным в половой X-хромосоме. Рассмотрим пример.

в) В супружеской паре родился ребенок с гемофилией А. Их ин-

фалией. Супругов интересует вопрос о возможности рождения здорового ребенка при повторных родах.

Эмпирический риск повторного рождения ребенка с анэнцефалией составляет 5%. С увеличением возраста матери риск рождения больного ребенка увеличивается. Анэнцефалию можно определить достоверно, исследуя концентрацию фетопротенна в амниотической жидкости. При анэнцефалии плода концентрация его резко возрастает.

При полигенных наследственных заболеваниях риск рождения больного ребенка увеличивается с каждой последующей беременностью. Пилоростеноз чаще наблюдается у мальчиков, а вывих бедра — у девочек. Поэтому, определив пол ребенка внутриутробно, можно с большей уверенностью высказаться о прогнозе. Однако эти заболевания не вызывают большой инвалидизации больных, и они могут быть исправлены хирургически.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в данной книге материалы свидетельствуют о том, что наследственные заболевания поражают все органы и системы организма человека, развитие которых детерминировано генами. Если нормальные гены, здоров и развивающийся под их контролем организм. Повреждается структура или функция генов, их взаимодействие с регуляторными системами клетки и организма — развиваются различные функциональные нарушения клетки и организма вплоть до преждевременного старения, развития наследственного заболевания и смерти человека. Наследственные заболевания, ускорение старения, различные соматические ненаследственные заболевания вызываются химическими, физическими и биологическими мутагенами, а также другими вредными факторами. Какое бы заболевание мы ни взяли — наследственное или ненаследственное — оно развивается потому, что повреждается структура или функция генов и их взаимодействие. Понять патогенез любого заболевания невозможно, если врач не знает, какие изменения генетического аппарата клеток ему предшествовали. Невозможно лечить болезни, если мы не знаем, как действуют те или иные лечебные факторы на генетический аппарат клеток. Поэтому наиболее актуальной задачей медицины является исследование изменения генов и их взаимодействий как

основной причины любого заболевания, а также поиск средств, нормализующих структуру и функции генетического аппарата клеток организма человека.

Учитывая все сказанное выше, мы выдвинули в качестве общего учения о болезни принципы генной патологии, которые интегрируют все существовавшие до сих пор теории о болезнях (гуморальную, клеточную, молекулярную патологию, нервизм и т. д.). Генная патология ориентирует врача на изучение генома человека не только для понимания патогенеза различных заболеваний, разработки рациональных методов лечения болезней, но и профилактики заболеваний, предупреждения преждевременного старения, достижения долголетия.

Нами установлено: пусковые механизмы старения заключаются в постепенном повреждении и массовой репрессии генов соматических клеток.

Нарушения структуры и функций генов, неизбежно приводящие каждого человека к старению, болезням и смерти, в результате экологической катастрофы могут вызвать вырождение и гибель всего человечества. Механизм родовой смерти человечества в природе не нужно изобретать — он уже существует и вызывает старение и смерть каждого человека. Только в случае индивидуальной смерти человека в основном повреждается генофонд соматических клеток, а вырождение и родовую смерть человека вызывает повреждение генов половых клеток (в результате загрязнения окружающей среды, гиподинамии, стрессов, алкоголизма, эпидемий вирусного гепатита и СПИДа и т. д.). Однако генетика, а конкретнее ее разделы саногеника и санология, о которых мы рассказали в разделе «Профилактика наследственных заболеваний», — показывают нам путь к сохранению сомато-генофонда и гаметогенофонда. Перед человеком открываются новые перспективы бессмертия — как личного так и родового. В последние годы сформировался научный иммортализм — учение о путях достижения родового и личного бессмертия человека. «Непостижима жизнь, неумолима смерть», — говорили нам раньше. Сейчас же ученые отвечают: и жизнь познаваема, и смерть победима. Современная наука, вооруженная мощными молекулярно-биологическими и генетическими методами исследования, успешно работает над проблемой преодоления болезней, старения и даже самой смерти. Таков главный вывод, которым нам бы хотелось закончить книгу.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Айла Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: В 3 т.—М.: Мир, 1987—1988.—Т. 1—3.
- Ашмарин И. П. Молекулярная биология.—Л.: Медицина, 1977.—360 с.
- Бадалян Л. О. Детская неврология.—М.: Медицина, 1975.—416 с.
- Бадалян Л. О. Справочник по клинической генетике.—М.: Медицина, 1971.—248 с.
- Бадалян Л. О., Таболин В. А., Вельтищев Ю. Е. Общие вопросы диагностики и лечения наследственных болезней у детей // Наследственные болезни у детей.—М.: Медицина, 1971.—С. 329—350.
- Белецкий Г. К. Генетические факторы в дерматологии.—М.: Медицина, 1970.—208 с.
- Бердышев Г. Д., Криворучко И. Ф. Генетика человека с основами медицинской генетики.—К.: Выща шк. Головное изд-во, 1979.—347 с.
- Бертыль Г. П. Близнецовый метод при изучении олигофрений.—М.: Просвещение, 1975.—128 с.
- Бочков Н. П. Генетика человека.—М.: Медицина, 1978.—338 с.
- Бочков Н. П. Прогресс в медицинской генетике.—М.: Медицина, 1978.—256 с.
- Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика.—М.: Медицина, 1984.—366 с.
- Вальд В. Близнецы.—М.: Прогресс, 1985.—214 с.
- Вартамян М. Е. Современные проблемы генетики психических заболеваний // Проблемы медицинской генетики.—М.: Медицина, 1970.—С. 440—457.
- Вельтищев Ю. Е., Качанов С. Ю., Таль В. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей.—М.: Медицина, 1986.—304 с.
- Гаусманова-Петрусевич И. Мышечные заболевания.—Варшава: Б/и, 1971.—440 с.
- Генетика и наследственность: Сб. ст./Пер. с фр.—М.: Мир, 1987.—300 с.
- Голубева И. В. Гермафродитизм.—М.: Медицина, 1980.—159 с.
- Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика.—Л.: Медицина, 1976.—426 с.
- Дубинин Н. П. Общая генетика.—М.: Наука, 1986.—590 с.
- Наследственные системы заболевания скелета / П. А. Волков, Е. М. Мерсон, О. Л. Нечволодова и др.—М.: Медицина, 1982.—319 с.

- Зильва Дж. Ф., Пэннелл П. Р. Клиническая химия в диагностике и лечении.— М.: Медицина, 1988.— 526 с.
- Зубарева К. М. Болезни системы крови.— М.: Медицина, 1979.— 120 с.
- Калинина Л. В., Гусев Е. И. Наследственные болезни метаболизма и факоматозы.— М.: Медицина, 1981.— 247 с.
- Калмыкова Л. М. Наследственная гетерогенность болезней нервной системы.— М.: Медицина, 1976.— 319 с.
- Козлова С. И., Семенова Е., Демикова Н. С., Блиникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.— Л.: Медицина, 1987.— 318 с.
- Конигсмарк Б. В., Горлин Р. В. Генетические и метаболические нарушения слуха.— М.: Медицина, 1980.— 424 с.
- Коротяев А. И., Лищенко Н. Н. Молекулярная биология и медицина, 1987.— 287 с.
- Кудрин А. Н., Скакуи Н. П. Фармакогенетика и лекарства.— М.: Знание, 1975.— 64 с. Ленц В. Медицинская генетика.— М.: Медицина, 1984.— 446 с.
- Маккьюсик В. Наследственные признаки человека.— М.: Медицина, 1976.— 686 с.
- Мерфи Э. М., Чейз Г. А. Основы медико-генетического консультирования.— М.: Медицина, 1970.— 398 с.
- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика.— М.: Медицина, 1976.— 253 с.
- Поливанов Р., Божев Б., Велчанов В. Медицинская генетика.— София: Медицина и физкультура, 1973.— 275 с.
- Северова Е. Я. Лекарственная непереносимость.— М.: Медицина, 1977.— 208 с.
- Стивенсон А., Давидсон Е. Медико-генетическое консультирование.— М.: Мир, 1965.— 462 с.
- Ташев Т. Врожденные и приобретенные энзимопатии.— М.: Медицина, 1980.— 368 с.
- Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека.— М.: Мир, 1989.— 308 с.
- Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование.— М.: Медицина, 1984.— 302 с.
- Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней.— М.: Медицина, 1982.— 302 с.
- Хромосомные болезни / Под ред. Е. Ф. Давиденковой.— Л.: Медицина, 1965.— 186 с.
- Штерн К. Основы генетики человека.— М.: Медицина, 1965.— 687 с.
- Эмери Л. Е. Антенатальная диагностика наследственных болезней.— М.: Медицина, 1987.— 206 с.
- Эсбери А. К., Джиллиатти Р. У. Заболевания периферической нервной системы.— М.: Медицина, 1987.— 350 с.
- Эфроимсон В. П., Блюмина М. Г. Генетика олигофрений, психозов, эпилепсии.— М.: Медицина, 1978.— 341 с.
- Clinical Genetics. New York, 1979.— 601 p.
- Karp L. E. Therapy of genetic diseases. A three-level approach. Postgrad. Med.— 1980.— 67, N 2.— p. 239—241, 242—244.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абортусы 105
 Агаммаглобулинемия Бруто-на 284
 Аденома Прингля 160
 Азотистые основания
 — пиримидиновые
 — — тимин 11
 — — урацил 14
 — — цитозин 11, 14
 — пуриновые
 — — аденин 11, 14
 — — гуанин 11, 14
 Акаталаземия 297
 Акромегалия 203
 Акрomezолическая карликовость 231
 Акромикрия 107
 Активный домен 310
 Акселерин 216
 Алимфоцитоз 285
 Аллель 16
 Аллергия 299
 Аллотрансплантаты 288
 Алопеция 278
 Альбинизм 36, 66, 262
 — неполный 262
 — полный 262
 — частичный 263
 Алькаптон 28
 Алькаптоурия 277
 Амавроз Лебера 249
 Амаврозическая идиоптия 44
 Амниотрофия 129
 — невральная 131
 — — Русси — Леви 133
 — — Шарко — Мари — Тута 131
 — спинальная 129
 — — Верднига — Гоффманна 129
 — — — Кугельберга — Веландер 129, 131
 Ангиоматоз
 — Штурге — Вебера 161
 Анемия
 — Аддисона — Бирмера 209
 — ахрестическая 210
 — гемолитическая 211
 — железодефицитная 294
 — железонасыщенная 209
 — мегалобластическая 209
 — пернициозная 189
 — серповидно-клеточная 27
 Анеуплоидия 104
 Аширидия 248
 Акилоблефарон 246
 Аномалии волос 278
 — ногтей 279
 — рефракции 244
 Анофтальм 246
 Антигены Форсмана 281
 Антитромбин 217
 Анэнцефалия 169
 Аплазия глазного яблока 246
 — тимуса 285, 286
 Арахнодактилия 36
 Аргининияитарная аминокислота
 277
 Арелфлексия 265
 Артрит подагрический 236
 — ревматоидный 287
 Артрогрипоз 233
 Астигматизм 245
 Атаксия 146
 — мозжечковая 147
 — Пьера Мари 148
 — — форма Голмса 148
 — — форма Менцеля 148
 — сенситивная 147
 — с невропатией 148
 — Фридрейха 146
 Атимолимфоплазия 286
 Атрофия Арана — Дюшенна 146
 — зрительного нерва 250
 Аутопротромбин 216
 Афибриногемия 223

- Ахондроплазия 66
 Ахромативное веретено 6
 Ацетилфенилгидразин 212
 Ацидоз почечный канальцевый 196
 Барабанные палочки 113
 Белая пятнистость 263
 Белки
 — глобулярные 16
 — фибриллярные 16
 Биологическое конструирование
 — на уровне организма 309
 — — популяции 309
 Близнецы двуяйцевые 63
 — однойяйцевые 9
 Болезнь
 — Аддисона 206, 266
 — Альберс-Шенберга 238, 260
 — Альцгеймера 180
 — Бассена — Корнивейга 149
 — Беккера 125
 — Бехтерева 289
 — Вагнера 248
 — Верльгофа 219
 — внутренних органов 181
 — Вролика 231
 — Гартнула 195
 — Гиднона 232
 — Гиршпрунга 190
 — глаз 244
 — — век 246
 — — глазного яблока 246
 — — зрительного нерва 250
 — — роговицы 247
 — — сетчатой оболочки 249
 — — хрусталика 248
 — Гоше 165, 277
 — Гюнтера 198
 — Дюшенна 122
 — Дауна 105
 — желез внутренней секреции 202
 — — гипопиза 203
 — — надпочечников 206
 — — паразитовидной 205
 — — поджелудочной 207
 — — половых 207
 — — щитовидной 204
 — — зубов и полости рта 256
 — Кинбера 269
 — Кинбека 226
 — Кеннга 227
 — Клиппеля — Вейля 230
 — кожи и кожных придатков 261
 — Крона 190
 — Кули 215
 — Лаудузи — Дежерина 122
 — Ларсена — Юханссона 227
 — Лобштейна-Вролика 231
 — Лоуренса — Мунд — Бар-де — Бидля 249
 — Мак-Ардля 31
 — Марфана 36, 236, 240
 — Мау — Шейермана 227
 — Мильроя 183
 — Минковского — Шоффара 211
 — мраморная 238, 260
 — нарушение обмена красящих пигментов крови 197
 — нервной системы 121
 — Ниманна — Пика 164, 249
 — Огуши 249
 — опорно-двигательного аппарата 225
 — органов слуха 251
 — Осгуда — Шлаттера 227
 — Паннера 227
 — Паркинсона 155
 — Пертеса 225
 — почечнокаменная 196
 — раковая 289
 — Реклингхаузена 279
 — Рефсума 148
 — системы крови 208
 — Тея — Сакса 165
 — Тиманна 227
 — Фабри 277
 — Хартнула 277
 — хромосомные 104
 — — аутомсомные 105
 — — гономсомные 105, 111
 — Шпильмейера — Фогта 58
 — Штрюмпелля 143
 — Штрюмпелля — Бехтерева — Мари 237
 — Элиса-ван-Кревельда 231
 — Эрба — Рота 122
 Брахидактилия 36
 Бронхиальная астма 187
 Бронхоаденит 72
 Бронхоэктазии 186
 Бутылочная кость 238
 Бычий глаз 251
 Вальгусная установка большого пальца стопы 236
 Варикозное расширение вен 183
 Веретенообразная аплазия волос 278

- Вероятность
 — апостериорная 35, 45
 — априорная 35
 Веснушки 264
 Возбудимость механическая 95
 Волосатый язык 257
 Врожденный мегаколон 190
 Вставки 24
 Вывих бедра 229
 Габсбургская губа 257
 Галактоземия 171
 Гаметогенофонд 312
 Гаметы 17
 Гарлолизм 241
 Гемоглобинопатия 26, 211, 213
 Гемофилия 220
 Ген-маркер 46
 — мутантный 47
 — сегрегентный 47
 Генетический код 14
 Генная патология 3
 Генодерматозы
 — абиотрофические 272
 — буллезные 269
 — дистрофические 272
 Генотип 35
 Гепарин 217
 Гермафродитизм 117, 118
 — женский 120
 — истинный 118
 — — зиготный 119
 — — постзиготный 119
 — — предзиготный 119
 — ложный 118,
 — мужской 120
 Гетерозиготность 16
 Гетеросомы 9
 Гетерохроматин 13
 Гибридом 308
 Гигантизм 203
 Гидрофтальм 251
 Гипераминоацидурия 87
 Гиперметропия 244
 Гиперпаратиреоз 205
 Гипертония легочная 185
 Гипертрихоз 278
 Гипертрофия 110
 Гиперхолестеринемия 36
 Гиперэластическая кожа 273
 Гипопаратиреоз 206
 Гипоплазия лимфатических со-
 судов 183
 Гипоплазия кожи 45
 Гипотенар 74
 Гистидинемия 171
 Глаукома 250
 Глицинурия 195
 Глобин 213
 Гломерулонефрит 287
 Глухонемота 251, 252
 Гомозиготность 16
 Гомоцистинурия 170, 277
 Гоносомы 9
 Гоноциты 117
 Гребешковые линии
 — браслетная 75
 — гипотенарная 75
 — тенарная 75
 Гребневой счет 77
 Губы ташира 124
 Дакриоцистит 246
 Дактилоглифика 74
 Дактилоскопия 74
 Дальзоркость 244
 Дегенерация гиалоидно-рети-
 нальная 248
 — тапеторетинальная 249
 Дезоксирибонуклеопротенд 13
 Дейтеранопия 245
 Деление
 — мейоз 6
 — митоз 6
 Деления 24, 104, 111
 Дериваты 84
 Дермадромы 277
 Дерматоглифика 73
 Дерматоглифический маркер 83
 Дерматозы 262
 — аллергические 275
 — атопические 275
 Дерматоллизис 274
 — ограниченный 274
 — универсальный 274
 Дерматомозит 287
 Дефицит Т-супрессоров 289
 Деформирующий артроз 237
 Диабет
 — инсулинозависимый 207
 — несахарный 204
 — нефрогенный 196
 — сахарный 207
 Диплолема 8
 Дисгаммаглобулинемия 284
 Дискордантность 66
 Дисплазия глазного яблока 246
 — кожи 270
 — ушно-зубная 260
 — хондрэктодермальная 231
 — черепно-ключичная 231
 Дистрихоз 246

- Дистрофия
 — гепатоцеребральная 149
 — желтого пятна 250
 — Лове 196
 — миотоническая 138
 — роговой оболочки 247
 — сетчатки
 — — пигментная 249
 — тапеторетинальная 249
 Долголетие 83
 Долихостеномелия 240
 Евнуходность 115
 Заворот век 246
 Закон
 — Харди — Вайнберга 54
 — Эллина 64
 Зигонема 7
 Зоб
 — семейный 204
 — эндемический 205
 Идиопатический фиброз легких 185
 Идиосинкразия 293
 Идиотия амавротическая 58, 249
 — Тей — Сакса 43
 Извилистая атрофия 249
 Изменения век 246
 Изменчивость генов
 — комбинативная 16, 17
 — модификационная 16
 — мутационная 16
 Изохромосома 105
 Иммунитет
 — врожденный 280
 — приобретенный 280
 Иммуноглобулины 282
 Иммунодепрессанты 283
 Иммунодефицитные состояния 279
 Инверсия 24
 Индекс
 — Даикмессера 77
 — дельтовый 80
 — Пола 77
 — Ушара 77
 — Фуругаты 77
 Инженерия
 — генная 306
 — геномная 308
 — иммунная 308
 — мембранная 307
 — хромосомная 308
 — эмбриональная 308
 Интермедин 266
 Интерсексуальность 118
 Интроны 14
 Информасома 14
 Ихтиоз
 — блестящий 266
 — вульгарный 266
 — эмиевидный 266
 — перламутровый 266
 — простой 266
 Каналы
 — вольфовы 117
 — мюллеровы 117
 Карликовость гипофизарная 203
 — кахектическая 254
 Катаракта
 — мягкая 248
 — полярная 248
 — слонстая 248
 — ядерная 248
 Кератоглобус 247
 Кератодермия ладонноподошвенная 268
 Кератоконус 247
 Кифоз 227
 Клинодактилия 107
 Кодоминантность 36
 Коломба
 — желтого пятна 249
 — радужки 248
 Конкордантность
 — парная 68
 — пробандная 70
 Косоглазие 245
 Косолапость 228
 «Кошачий крик» 82
 Коэффициент инбридинга 42
 Красная волчанка 276
 Кретинизм
 — незобный 205
 — эндемический 205
 Кривошея 230
 Крипторхизм 110
 Криптофтальм 247
 Кроссинговер 7
 Лейкодистрофия
 — Галлервордена — Шпатца 168
 — Краббе 168
 — Пелицеуса — Мерцбахера 167
 Лейкоз 216
 Лимфолейкоз 287
 Лимфома Беркита 111
 Лимфосаркома 110, 287
 Липидоз 163

- Липосомы 307
 Лихорадка ревматическая 287
 Лордоз 123
 Макроцефалия 170
 Меланизм 263
 Меланоз склер 247
 Менингеома 111
 Миастения 141
 Миотония 129
 Миелодейкоз 110
 Микротромбоз 214
 Микрофтальм 246
 Микседема 205
 Минорные вещества 84
 Миопатия
 — дистальная 125
 — миотубулярная 129
 — нитевидная 128
 — центрального стержня 128
 Миофиброз 183
 Модификации 16
 Мозаицизм 105
 Молоткообразные пальцы 236
 Монохромазия 245
 Мочеполовой синус 117
 Муковисцидоз 58, 191
 Мукополисахаридоз 241
 Мутаген 17
 Мутант 47
 Мутации
 — гаметогенные 17
 — генеративные 17
 — гениые 19, 22
 — геномные 19
 — индуцированные 22
 — самопроизвольные 17
 — соматические 17
 — спонтанные 17
 Нарушение
 — кератинизации 266
 — пигментации кожи 262
 — цветоощущения 245
 Наследование
 — аутосомно-рецессивное 41
 — голландрическое 46
 — дигибридное 47
 — доминантное 37
 — полигибридное 47
 — рецессивное 44
 Наследственность 5
 Нейродермит 299
 Нейрофиброматоз 159
 Олигофрения 176
 Остеохондропатия 225
 Отосклероз 251, 255
 Пальмоскопия 73
 Панкреатит 191
 Папиллярные узоры 75
 Паралич 134, 135
 «Паучьи пальцы» 36
 Пегость 263
 Пилоростеноз 50
 Пойкилодермия 273
 Пойкилонихия 279
 Показатель дельтовый 77
 Полигенные заболевания 49
 Поликистоз 190, 194
 Полиплоидия 19
 Полипоз 188
 Половые хромосомы 9
 Порфирия 198
 Почечная глюкозурия 196
 Пробанд 33
 Прогения 256
 Прогерия 272
 Проказа 275
 Проконвертин 216
 Пропозит 33
 Протромбин 216
 Профибринолизин 219
 Профилактика 311
 Процессинг 14
 Псевдовиррон 310
 Псевдоневрит 250
 Псевдосаркома 231
 Псориаз 275
 Пятна Брушфильда 107
 Расщепление языка 256
 Рахит 195
 Репаративная система 32
 Репликация 12
 Ретикулоциты 212
 Ретинобластома 111, 250
 Ретровирус 310
 Рибофлавин 313
 Рыбий рот 314
 Саногеника 312
 Санология 312
 Саркоидоз 287
 Сегрегант 47
 Сидеробластоз 209
 Силкоз 187
 Синдром
 — адреногенитальный 206
 — Акбарния 251
 — алкогольный 314
 — Альпорта 193, 251, 255
 — Альтрема 254
 — Блума 271
 — Варденбурга 254

- Вебера — Коккейна 269
- Вернера 272, 290
- Вискотта — Олдрича 284
- Гарднера 188
- Георге 285
- Гетчинсона — Гилфорда 290
- глазомозговопочечный 251
- Галль — Орама 181
- Гольца 45
- Гунтера 243
- Гурлера 241
- Дубина-Джонсона 201
- Жильбера 200
- иммунологического безмолвия 286
- Картагенера 182
- Клайнфельтера 115
- Клейна — Варденбурга 263
- Кокейна 254
- Коллиза-Франческетти 232
- Крама 251
- Кринглера — Наджара 201
- Леви 251
- Леша-Найхана 154
- Лун-Бар 162, 285, 290
- Маринеску — Шегрена 149
- Марото — Лами 232, 243
- Моркио 243
- Ниста 258
- Нуан 114
- Патау 109, 246
- Пейтца — Егерса 188
- Пейтца — Турена — Егерса 264
- радикулярный 233
- Рандю — Ослера 224
- Робена 259
- Ротмунда 273
- Ротора 202
- Руда 267
- Русси — Леви 147
- Саифилиппо 243
- Сьегрена — Ларсена 267
- Табачника 182
- триплондин 110
- Ушера 251, 253
- Фанкони 195
- Швахмана 193, 285
- Шершевского — Тернера 81, 111
- Шейе 242
- Эдвардса 109
- Элерса — Данлоса 224, 240, 241
- Эллиса-ван-Кревельда 182
- Складчатый язык 257
- Склеродермия 287
- Слабоумие старческое 180
- Соматогенофонд 312
- Степень родства 42
- Тельце
 - Барра 113
 - Гейнца 212
 - Леви 156
- Типы наследования 35
- Тиреотоксикоз 205
- Тирозин 28
- Тироксин 28
- Трансверсия 24
- Транскрипция 13
- Транслокация 24, 111
- Трансляция 14
- Транспозиция 24
- Фенилкетонурия 26, 36, 60, 85, 277
- Фенотип 25, 35
- Ферментопатия 84, 211
- Хиазмы 8
- Цистинурия 195
- Шизофрения 172
- Экзема 299
- Экзоны 14
- Эмбриопатия 239
- Энзимопатия 170, 294
- Эпилепсия 174
- Эухроматин 13

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Материальные основы наследственности человека	5
Глава 2. Механизмы развития наследственных болезней	21
Глава 3. Методы исследования, применяемые в антропогенетике и медицинской генетике	33
<u>Генеалогический метод</u>	33
Доминантное наследование	37
Аутосомно-рецессивное наследование	41
Рецессивное наследование, сцепленное с полом	44
Более сложные виды наследования (дигибридное и полигибридное)	47
Полигенный тип наследования	49
<u>Глава 4. Популяционно-статистический метод</u>	52
<u>Глава 5. Близнецовый метод</u>	63
Глава 6. Изучение кожных гребешковых узоров пальцев и ладоней (дерматоглифика) и сгибательных ладонных борозд (пальмоскопия)	73
<u>Глава 7. Биохимические методы исследования</u>	83
Глава 8. Электрофизиологические методы исследования	88
Электроэнцефалография	88
Электромиография	90
Электродиагностика	93
Хронаксиметрия	94
Механическая возбудимость	95
<u>Глава 9. Цитогенетический метод</u>	95
Глава 10. Пренатальная диагностика наследственных болезней	100
Глава 11. Хромосомные болезни	104
Аутосомные хромосомные заболевания	105
Глава 12. Нарушения половой дифференцировки (гермафродитизм)	117
Глава 13. Наследственные заболевания нервной системы	121
Наследственные заболевания нервно-мышечного аппарата	122
<u>Прогрессирующие мышечные дистрофии (миопатии)</u>	122
Вторичные миопатические синдромы (амiotрофии)	129

Метаболические невропатии	134
Миотонические синдромы	136
Миастения	141
Болезни с преимущественным поражением пирамидной и ко-	
ординатной систем	143
Спастическая парапарезия (болезнь Штрюмпелля)	143
Боковой амиотрофический склероз	144
Наследственные атаксии	146
Болезни с преимущественным поражением экстрапирамидной	
системы	149
Гепатоцеребральная дистрофия	149
Хорея Гентингтона	151
Миоклонус-эпилепсия	153
Синдром Леша-Найхана	154
Болезнь Паркинсона	155
Наследственный (эссенциальный) тремор	157
Торсионная дистония	157
Факоматозы	158
Нейрофиброматоз Реклингхаузена	159
Туберозный склероз	160
Ангиоматоз Штурге-Вебера	161
Цереброретинальный ангиоматоз	162
Гиппеля-Линдау	162
Внутриклеточные липидозы и лейкодистрофии (врожденные	
нарушения обмена липидов)	163
Внутриклеточные липидозы	163
Лейкодистрофии	167
Энзимопатии в невропатологии	170
Гомоцистинурия	170
Гистидинемия	171
Галактоземия	171
Глава 14. Генетические аспекты психических заболеваний	172
Эпилепсия	174
Маниакально-депрессивный психоз	176
Олигофрени	176
Старческое слабоумие	180
Глава 15. Наследственные заболевания внутренних органов	181
Наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы	181
Нарушения проводящей системы сердца	182
Наследственные заболевания миокарда и эндокарда	182
Наследственные заболевания сосудов	183
Наследственные заболевания органов дыхания	185
Наследственные заболевания органов желудочно-кишечного	
тракта	188
Болезни печени	190
Болезни поджелудочной железы	191
Наследственные заболевания почек	193
Нарушение функций проксимального отдела почечных ка-	
нальцев	195
Нарушение функции дистальных отделов канальцев	196
Глава 16. Нарушение обмена красящих пигментов крови	197

Глава 17. Наследственные заболевания желез внутренней секреции	202
Наследственно обусловленные нарушения функции гипофиза	203
Наследственные заболевания щитовидной железы	204
Наследственные заболевания паращитовидных желез	205
Наследственные заболевания надпочечников	206
Наследственные заболевания половых желез	207
Наследственные заболевания поджелудочной железы	207
Глава 18. Наследственные заболевания системы крови	208
Наследственные анемии, обусловленные дефектом клеток эритроцитарного ряда	209
Анемии, обусловленные повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические анемии)	211
Анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии)	213
Заболевания, обусловленные дефектом клеток лейкоцитарного ряда	216
Глава 19. Наследственные коагулопатии	216
Геморрагические диатезы, обусловленные изменением тромбоцитов	219
Геморрагические диатезы, обусловленные изменением плазменных факторов свертываемости крови	220
Геморрагические диатезы, обусловленные неполноценностью сосудистой стенки	223
Глава 20. Наследственные заболевания опорно-двигательного аппарата	225
Глава 21. Наследственные заболевания глаз	244
Аномалии рефракции	244
Изменения век и слезных путей	246
Аплазия и дисплазия глазного яблока	246
Заболевания склеры и роговицы	247
Заболевания хрусталика	248
Изменение стекловидного тела	248
Заболевания сосудистой оболочки	248
Заболевания сетчатой оболочки глаза	249
Поражения зрительного нерва	250
Глаукома (повышение внутриглазного давления)	250
Глава 22. Наследственно обусловленные нарушения слуха	251
Глава 23. Наследственные заболевания зубов и полости рта	256
Глава 24. Наследственные заболевания кожи и кожных придатков	261
Нарушения пигментации кожи	262
Нарушение кератизации	266
Буллезные генодерматозы (эпидермоллиз)	269
Врожденные дисплазии кожи	270
Факоматозы	271
Абиотрофические и дистрофические генодерматозы	272
Болезни кожи с наследственным предрасположением	275
Кожные изменения при других наследственных болезнях — кожные спутники (дермадромы)	277

Врожденные аномалии волос	278
Глава 25. Наследственные иммунодефицитные состояния	279
Заболевания, связанные с недостаточностью гуморальных факторов иммунитета	284
Заболевания, связанные преимущественно с недостаточностью клеточных факторов иммунитета	285
Синдром сочетанной недостаточности клеточных факторов иммунитета (аплазия тимуса) с отсутствием гуморальных факторов иммунитета	286
Глава 26. Фармакогенетика	291
Эритроцитарные ферменты лекарственного метаболизма	295
Сывороточные ферменты лекарственного метаболизма	296
Печеночные ферменты лекарственного метаболизма	298
Глава 27. Принципы лечения и профилактики наследственных болезней	301
Патогенетическая терапия наследственных болезней	302
Профилактика	311
Консультирование при хромосомных заболеваниях	316
Консультирование при моногенных (менделирующих) наследственных заболеваниях	318
Консультирование при полигенном наследовании заболеваний	322
Заключение	323
Список рекомендуемой литературы	325
Предметный указатель	327

Учебное издание

*Бердышев Геннадий Дмитриевич,
Криворучко Иван Федорович*

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Переплет художника *Б. М. Балуна*
Художественный редактор *И. Г. Сухенко*
Технический редактор *С. Л. Свєглова*
Корректор *Т. Д. Кроп*

ИБ № 14097

Сдано в набор 24.08.89. Подписано в печать 21.05.90. БФ 03109. Формат 84××108/32. Бум. тип. № 2. Гарнитура литературная. Высокая печать. Усл. печ. л. 17,64. Усл. кр.-отт. 17,64. Уч.-изд. л. 18,47. Тираж 10 000 экз. Изд. № 8814. Зак 44. Цена 95 к.

Издательство «Вища школа», 252054, Киев-54, ул. Гоголевская, 7
Белоцерковская книжная фабрика, 256400, Белая Церковь, ул. Карла Маркса, 4

90k

