

ГЕНЕТИКА

В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ

Дж. Л. Симпсон
М. С. Голбус
Э. О. Мартин
Г. Е. Сарто

МЕДИЦИНА 1985

Дж. Л. Симпсон
М. С. Голбус
Э. О. Мартин
Г. Е. Сарто

ГЕНЕТИКА

В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

*Перевод с английского
кандидата медицинских наук*

Н. С. ДЕМИКОВОЙ



Москва «Медицина»
1985

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	6
Глава 1. Основы генетики человека	7
Глава 2. Менделевские заболевания и их влияние на репродукцию	46
Глава 3. Аномалии аутосомных хромосом	68
Глава 4. Изолированные врожденные пороки развития с полигенно-мультифакториальным наследованием	100
Глава 5. Задержка психического развития и множественные врожденные пороки	119
Глава 6. Пренатальная диагностика наследственных болезней	126
Глава 7. Спонтанный аборт и внутриутробная гибель плода	149
Глава 8. Близнецовость	161
Глава 9. Распространенные гинекологические заболевания	171
Глава 10. Нарушения в системе половых хромосом и половая дифференцировка	186
Глава 11. Распространенные негинекологические заболевания	225
Глава 12. Основы эмбриологии человека и тератогенез	234
Глава 13. Радиация, ультразвук и другие физические факторы	244
Глава 14. Вирусные и бактериальные инфекции	262
Глава 15. Химические тератогены	283
Список литературы	305

Успехи в области генетики человека оказали большое влияние на многие разделы медицины. В частности, акушеры-гинекологи должны иметь представление о роли генетических факторов в нарушениях репродуктивной функции, этиологии спонтанных абортов и врожденных аномалий. Кроме того, внедрение методов антенатальной диагностики обязывает акушеров знать характер наследования различных заболеваний, а также возможности их диагностики *in utero*.

Несмотря на возрастающую роль генетики, многие врачи недостаточно информированы о прикладном значении генетики в клинической практике. Большинство врачей, особенно акушеров-гинекологов, не имеют формально-генетической подготовки. Кроме того, в большинстве имеющихся руководств отсутствуют разделы, касающиеся проблем этой специальности. В некоторых монографиях доступно излагаются основы генетики, в других рассматриваются клинические аспекты редких генетических заболеваний. Однако эти руководства обычно представляют интерес для педиатров. Таким образом, эти книги часто имеют не совсем прямое отношение к акушерству и гинекологии, а также к семейной медицине. В сущности до сих пор отсутствуют книги по генетике, написанные специально для акушеров-гинекологов.

В связи с этим мы попытались подготовить практическое и в то же время теоретическое руководство по генетике и тератологии, ориентированное на акушеров и гинекологов. Специалисты других областей, например в хирургии и общей медицине, также найдут эту книгу полезной. Предполагая, что читатели, возможно, совершенно не знакомы с генетикой, глава 1 книги посвящена изложению ее основ. Вся остальная часть монографии посвящена генетическим заболеваниям, представляющим клинический интерес. Акцент сделан на генетическое консультирование и те клинические признаки, которые требуют внимания акушеров-гинекологов. Рассматриваются современное состояние пренатальной диагностики, а также генетические аспекты спонтанных абортов и близнецовости. Обсуждаются клинические и генетические аспекты распространенных гинекологических заболеваний, рака органов малого таза и нарушения половой дифференциации. Наконец, подробно рассмотрены потенциальные тератогены: радиация и физические факторы, вирусные, бактериальные инфекции и химические (лекарственные) вещества.

Акушеры-гинекологи, знакомые с вопросами, излагаемыми в данном руководстве, найдут его удобным при пользовании им для трактовки большинства генетических проблем, встречающихся в клинической практике. Это издание подготовит врачей к восприятию новых достижений в области генетики, оказывающих огромное влияние на нашу специальность.

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Как нормальная фенотипическая изменчивость, например артериальное давление, так и аномальная, такая как синдром Дауна или муковисцидоз, могут рассматриваться в рамках нескольких этиологических категорий, которые включают в себя: 1) цитогенетические нарушения в результате изменения числа или структуры хромосом; 2) менделирующие заболевания, являющиеся результатом мутаций в единичном генном локусе; 3) полигенные (мультифакториальные) заболевания, обусловленные совместными эффектами более чем одного гена; 4) тератогенные аномалии, которые обусловлены в основном факторами окружающей среды. Эти категории полезны при классификации аномалий и других нарушений [Lancet, 1974a]. Другие генетические факторы, такие как цитоплазматическое наследование, имеют меньшее значение для врачей.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕНА

Законы наследования были открыты в 1865 г. Менделем и затем «вновь открыты» другими исследователями в 1900 г. В 1902 г. Sutton и Boveri впервые предположили, что хромосомы являются физической основой наследования. Химическая основа наследования была неясна еще в течение нескольких десятилетий. В опытах по генетической трансформации пневмококков [Griffith, 1928; Avery et al., 1944] было показано, что дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) является наследственным материалом всех живых организмов, за исключением некоторых вирусов. В дальнейшем было показано, что некоторые типы рибонуклеиновой кислоты (РНК) необходимы для трансляции информации, содержащейся в генах.

Структура и репликация ДНК

В 1953 г. Watson и Crick предположили, что ДНК существует в виде двойной спирали; эта структурная конфигурация помогла объяснить, как может реплицироваться ДНК. Двойную спираль можно представить в виде скрученной лестницы (рис. 1). Каждая вертикальная планка лестницы состоит из чередующихся остатков: сахара и дезоксирибозы и фосфата. Остатки сахара и фосфата противоположной стороны связаны перекладинами (подобно ступенькам лестницы) и различными азотистыми основаниями, называемыми нуклеотидами. В ДНК нуклеотиды состоят из пуринов: аденина (А) или гуанина (Г) — и пиримидинов: тимина (Т) или цитозина (Ц). Каждая поперечная связь состоит из одного пуринового и одного пиримидинового оснований, соединен-

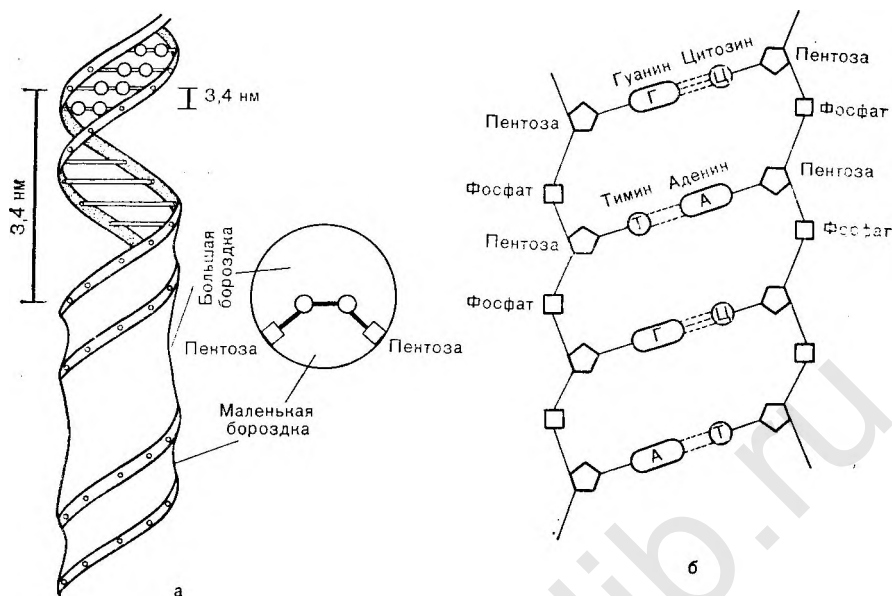


Рис. 1. Схематическое изображение двойной спирали молекулы ДНК (а) и пар оснований (б). Каждая цепочка спирали состоит из дезоксирибозы (пентозы) и фосфатной группы. Соединение этих цепочек осуществляется за счет водородных связей (пунктирные линии) между азотистыми основаниями: пуриновыми — аденином (А) или гуанином (Г) и пиримидиновыми — тиминном (Т) или цитозином (Ц). Каждая поперечная связь образована одним пуриновым и одним пиримидиновым основанием (АТ или ГЦ) [по Ford E. H. R. Human Chromosomes. — New York: Academic Press, 1973, p. 95, 97. Печатается с разрешения].

ных водородными связями (спаривание оснований). Аденин связан с тиминном двумя водородными связями. Цитозин связан с гуанином тремя водородными связями. Таким образом, отношение аденина к тимину или гуанина к цитозину всегда равно 1:1. Отношение пар аденин — тимин (АТ) к парам гуанин — цитозин (ГЦ) варьирует не только между видами, но и между разными хромосомами одних и тех же видов.

Генетическая информация кодируется последовательностью нуклеотидов. В результате описанного спаривания оснований две нити ДНК комплементарны. Например, если на одной нити имеется последовательность оснований АТТГЦ (аденин — тимин — тимин — гуанин — цитозин), то последовательность их на другой нити будет такова: ТААЦГ. Кодон — последовательность из 3 оснований — определяет одну и только одну из 20 аминокислот. Последовательность кодонов определяет аминокислотный состав полипептида. Однако число перестановок в кодоне, составляющее $4^3=64$, больше числа аминокислот. Таким образом, одну и ту же аминокислоту могут определять различные кодоны. Некоторые ко-

доны иницируют синтез белка, другие, очевидно, ничего не кодируют (нонсенс-кодоны).

У человека и млекопитающих ДНК содержится в хромосомах. В состав хромосом входят по крайней мере: 1) два основных класса ДНК: один класс с умеренно или высоко повторяющимися нуклеотидными последовательностями (повторяющаяся ДНК) и другой — с неповторяющимися, уникальными, последовательностями ДНК; 2) гистоновые белки, которые, как полагают, обеспечивают структурную целостность хромосом; 3) негистоновые белки, функция которых неясна. Основная структура, вероятно, состоит из единичной длинной нити ДНК, которая плотно свертывается и развертывается. Уникальная последовательность ДНК перемежается вставочными последовательностями. Перед осуществлением трансляции (см. ниже) вставочные последовательности ДНК (интроны) должны быть удалены. Репликация ДНК в разных хромосомах происходит в разное время и может начинаться в нескольких точках по всей хромосоме.

РНК и синтез белка

РНК управляет синтезом полипептида в цитоплазме (трансляция). В структурном отношении РНК сходна с ДНК, однако в качестве сахара в РНК выступает рибоза, а не дезоксирибоза, а вместо пиримидинового основания тимидина — урацил. Существует несколько типов РНК: информационная (иРНК), рибосомальная (рРНК), транспортная (тРНК) и гетеродисперсная (гРНК). Функция гРНК не совсем ясна, но она, по-видимому, является предшественником иРНК. Информационная РНК состоит из однонитчатой молекулы, комплементарной одной из двух нитей двойной спирали ДНК. После ее синтеза путем комплементарного спаривания на молекуле ДНК иРНК поступает в цитоплазму и связывается с рибосомами — структурами, состоящими из белка и неспецифической РНК с высокой относительной молекулярной массой (рРНК) (рис. 2). Подготовка аминокислот к белковому синтезу осуществляется реакцией аденозинтрифосфата (АТФ) с α -карбоксильным концом аминокислоты, что приводит к образованию активированной тРНК, специфичной для данной аминокислоты. Эта аминоацил-тРНК продвигается к поверхности рибосомы. Синтез белка происходит в результате продвижения иРНК вдоль рибосомы. Когда данный кодон распознается, аминоацил-тРНК присоединяет рибосомный комплекс в точке, определяемой соответствующим кодоном (см. рис. 2). Таким образом, аминокислоты, образующие полипептидную цепь, входят в нее в правильной последовательности. После образования связей между аминокислотами и завершения синтеза полипептидной цепи последняя высвобождается из рибосом и выполняет свою функцию. Поскольку данный белок обычно кодируется не всей уникальной последовательностью ДНК, то перед началом синтеза белка интроны должны быть удалены.

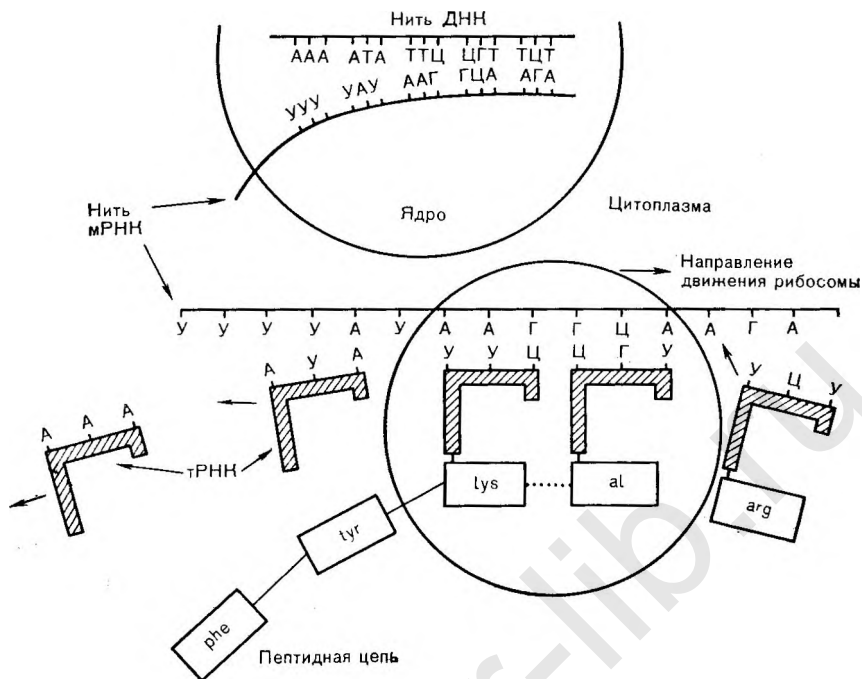


Рис. 2. Схема процессов транскрипции и трансляции ДНК. На одной нити ДНК происходит синтез комплементарной ей молекулы мРНК. Например, последовательности ТТЦ на молекуле ДНК соответствуют последовательности ААГ на РНК. В молекуле РНК тимин заменен на урацил. После синтеза мРНК движется в цитоплазму для связи с рибосомами. Синтез белка осуществляется с помощью тРНК, специфичных для каждой аминокислоты. Комплекс аминокислота-тРНК (аминоацил-тРНК) соединяется по принципу комплементарности своим антикодонным участком с соответствующим кодоном мРНК. Например, кодон для лизина ТТЦ с ДНК транскрибируется на мРНК комплементарным триплетом ААГ. Эта последовательность распознается соответствующей лизинспецифичной тРНК с антикодоном УУЦ [по Ford E. H. R. *Human Chromosomes* — New York: Academic Press, 1973, p. 103. Печатается с разрешения].

Фермент, обратная транскриптаза, позволяет осуществить синтез комплементарной однонитчатой ДНК (кДНК) на основе иРНК. Эта методика полезна не только для анализа нуклеотидной последовательности, но и имеет клиническое значение. Меченная радиоактивным изотопом кДНК может служить «зондом», который способен спариваться с нативной ДНК клетки (ренатурация), генетическая природа которой может быть неизвестной. Неспособность к ренатурации указывает на отсутствие ДНК, которая кодировала бы данный ген. Эта методика позволяет диагностировать α -талассемию [Kan et al., 1976b]. Рестрикционные эндонуклеазы — это группы ферментов, каждый из которых рас-

познает специфические последовательности от 4 до 6 нуклеотидов. Эндонуклеаза Eco RI распознает последовательность GAATTC; другие эндонуклеазы распознают другие последовательности. Таким образом, воздействуя на ДНК данной рестриктазой, можно разрезать ее на фрагменты разной длины, которые можно разделить соответственно их размеру. Используя специфический кДНК-зонд, можно идентифицировать фрагмент, содержащий нуклеотиды, кодирующие данный ген (например, α -глобиновый). Эти сведения могут быть использованы для проведения пренатальной диагностики определенных гемоглинопатий путем анализа клеток амниотической жидкости. Отметим, что все клетки содержат одну и ту же ДНК, хотя гемоглобин синтезируют обычно только эритроциты. Если однонитчатая α -глобиновая кДНК не гибридизуется с неизвестным фрагментом ДНК клеток амниотической жидкости, который, как полагают, содержит нуклеотиды α -глобина, то имеется делеция α -глобинового локуса (α -талассемия).

Воздействие на ДНК рестрикционной эндонуклеазой Hra I неожиданно показало, что фрагмент ДНК, содержащий гемоглобин S, был длиннее (13,0 кб), чем фрагмент, содержащий гемоглобин A (Hb A) (7,0 или 7,6 кб) [Kan, Dozy, 1978]. Анализ сцепления, способствовавший обнаружению данного факта, может быть использован для диагностики серповидноклеточной анемии путем анализа ДНК в культуре фибробластов амниотической жидкости. Рестрикционные эндонуклеазы могут быть также использованы для диагностики гемоглинопатий, обусловленных точковыми мутациями, т. е. изменениями одного нуклеотида без делеции ДНК. Рестрикционные эндонуклеазы создают также предпосылки для работы с рекомбинантной ДНК, — тема, которая выходит за рамки данного руководства.

Регуляция синтеза белка

Проблема регуляции синтеза белка у млекопитающих полностью не изучена. Практически единственным хорошо изученным является механизм контроля синтеза белка у *E. coli*. Jacob и Monod (1961) показали, что для синтеза белка у *E. coli* требуются регуляторный ген, ген-оператор и ряд структурных генов. Контроль синтеза белка обычно представляют в виде механизма отрицательной обратной связи. Полагают, что регуляторный ген вырабатывает репрессор, ингибирующий операторный ген, который влияет на управление белковым синтезом, осуществляемым лишь в отсутствие репрессора или если инактивирующее действие репрессора на ген-оператор снимается действием эффектора. Репрессор может требовать или не требовать других веществ, таких, как конечный продукт, вызывающий отрицательную обратную связь (коррепрессия). У млекопитающих ситуация неясна, но, вероятно, более сложна, поскольку взаимодействующие гены

не всегда находятся даже на одной и той же хромосоме. Например, α -глобин кодируется генами, расположенными на хромосоме 16, а β -глобин — на хромосоме 11.

СТРОЕНИЕ ХРОСОМ

Генетическая информация содержится в хромосомах, число которых является характерным для каждого вида. У человека 46 хромосом: 22 пары аутомосом (с 1-й по 22-ю) и одна пара половых хромосом (XX у женщин и XY у мужчин) (рис. 3, 4). Число хромосом различно у большинства других млекопитающих. Концентрация многих генов в ограниченном числе хромосом облегчает возможность передачи генетической информации от родительских клеток к дочерним (митоз) и уменьшение числа хромосом вдвое (мейоз), так что каждая гамета вносит гаплоидное число хромосом (n) в диплоидную зиготу ($2n$) (у человека $n=23$). Ошибка мейоза и митоза приводит к нарушению дифференцировки.



Рис. 3. Метафазные хромосомы здорового мужчины (46, XY). Дифференциальная G-окраска.

Хромосомный анализ обычно проводят в клетках периферической крови (лимфоциты) или в культуре фибробластов кожи, половых желез, или в клетках амниотической жидкости. Клетки культивируются в питательной среде, к которой добавляются телячья сыворотка и антибиотики. После инкубации, по времени соответствующей данной ткани (48—72 ч для клеток крови, 2—4 нед для фибробластов кожи или амниотической жидкости), клетки подготавливаются для хромосомного анализа путем последовательной обработки: 1) колхицином

(или дезоксиметилколхином); 2) гипотоническим раствором хлорида натрия, вызывающим набухание клеток; 3) уксусно-метилловым фиксатором; 4) красителем для улучшения видимости хромосом. Можно применять и другие методы для получения рисунка поперечной исчерченности, который позволяет отличить данную пару хромосом от всех других пар. Такая исчерченность определяется либо по участкам, флюоресцирующим с разной интенсивностью (Q-диски), либо по участкам, окрашивающимся светлее или темнее, чем соседние (G-, R- или C-диски).

Кроме того, цитогенетическая информация в отношении состава половых хромосом может быть получена путем анализа интерфазных ядер, полученных из эпителия слизистой оболочки щек и других тканей. Однако одного этого анализа без дополнительных генетических исследований недостаточно. При одной лишней X-хромосоме последняя инактивируется и образует X-хроматиновое тельце (прежде обозначаемое как половой хроматин или тельце Барра) (рис. 5). Каким образом происходит инактивация, неизвестно, но она должна сопровождаться скручиванием спирали, поскольку инактивированные X-хромосомы реплицируют свою ДНК последними из всего набора (поздно реплицирующаяся X-хромосома).

Число Y-хромосом обычно определяется также в интерфазных клетках. После добавления хинакрин при анализе с помощью флюоресцентной микроскопии дистальные $\frac{2}{3}$ длинного плеча Y-хромосомы ярко флюоресцируют в интерфазных ядрах, в метафазе и на протяжении всего клеточного цикла. Флюоресцентное пятно, образуемое Y-хромосомой во время интерфазы, называется Y-хроматином (рис. 6), и число Y-хромосом равно числу Y-хроматина в клетке. Однако детерминанты, определяющие развитие тканей яичка, расположены не во флюоресцирующих, а во нефлюоресцирующих участках Y-хромосомы около центромеры [German, Simpson, McLemore, 1973; Simpson, 1976], так что мужчины мо-

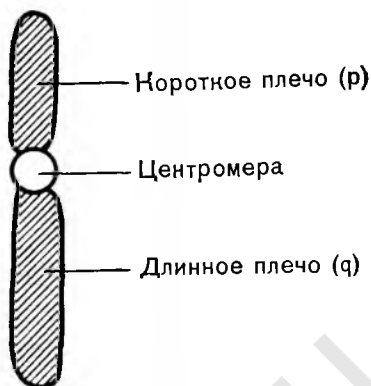


Рис. 4. Схематическое изображение хромосомы.

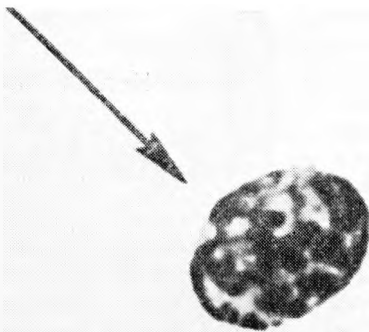


Рис. 5. Интерфазная клетка с X-хроматином (стрелка) [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 29. Печатается с разрешения].

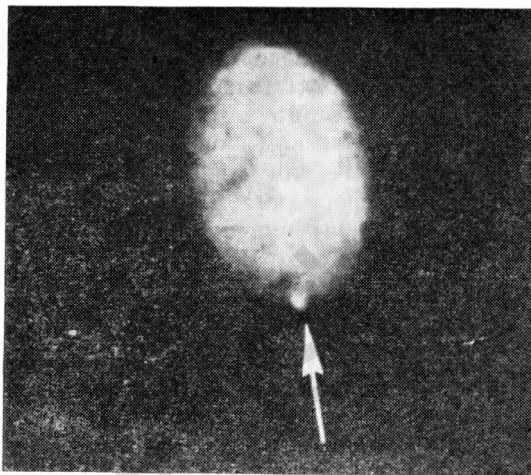


Рис. 6. Интерфазная клетка с Y-хроматином (стрелка) [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press. Печатается с разрешения].

гут быть здоровыми и при отсутствии Y-хроматина. Кроме того, флуоресцирующие участки аутосом могут быть ошибочно приняты за Y-хроматин. Анализ клеток родителей плода или обследуемого индивидуума мог бы снизить вероятность потенциальных источников ошибок, но все же предпочтительнее проводить полные цитогенетические исследования.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМ

Хромосомы классифицируются по размеру и положению центромеры (см. рис. 3). Центромера делит хромосому на короткое (сокращенное обозначение — p) и длинное (q) плечо. По положению

центромеры хромосомы можно классифицировать на метацентрические (р и q равны по длине), субметацентрические (q несколько больше р), акроцентрические (q намного больше р, при этом центромера расположена вблизи конца хромосомы) или телоцентрические (центромера расположена на конце хромосомы). До 1969 г. удавалось идентифицировать хромосомы 1, 2, 3, 16 и Y. Другие хромосомы удавалось расположить в одну из нескольких групп: А (1—3), В (4—5), С (6—12 и X), D (13—15), E (16—18), F (19—20) и G (21—22). X-Хромосома — субметацентрическая, по размеру промежуточная между хромосомами 7 и 8. Y-Хромосома обычно несколько больше 21-й и 22-й. Методами окраски без выявления поперечной исчерченности хромосомы, относящиеся к одной группе, можно отличить от хромосом другой группы. Однако внутри группы хромосомы не отличаются друг от друга.

Таблица 1. Характерные признаки некоторых методов, выявляющих поперечную исчерченность, широко используемых в цитогенетике человека

Название метода	Метод окраски	Характер рисунка
Q-диски	Окраска флюоресцентными красителями (например, дигидрохлоридом хиакрина); анализ с помощью флюоресцентной микроскопии	Положительные диски флюоресцируют, отрицательные не флюоресцируют
G-диски	Предварительная обработка: 1) концентрированный солевой раствор при высокой температуре (например, 60 °C) 2) протеолитические ферменты или другие методы	Положительные диски — темноокрашены; отрицательные — светлоокрашены; характер рисунка близко соответствует рисунку Q-дисков
R-диски	Предварительная обработка высокой температурой под контролем pH; окраска по методу Гимзы; флюоресцентными методами могут также выявляться R-диски	Положительные диски темноокрашены; отрицательные — светлоокрашены; характер рисунка обычной обратный характеру рисунков при Q- и G-окраске
C-диски	Предварительная обработка основаниями, кислотами и другими методами; окраска по методу Гимзы	Положительные диски темноокрашены; отрицательные — светлоокрашены; положительные диски обычно представлены только в центромерных областях и в Yq

По Simpson J. L., Martin A. O. Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, vol. 128, 167 с некоторыми изменениями.

Методы окраски с выявлением исчерченности (табл. 1) позволяют различать поперечные полосы, которые дают возмож-

ность идентифицировать каждую хромосому. Первые успехи были достигнуты Caspersson, Tomakka, Zech (1971), которые, наблюдая хромосомы, окрашенные хищакрином, при флюоресцентной микроскопии показали специфичность рисунков окрашивания. Каждая хромосома имеет полосы (диски), которые цитогенетики определяют как участки, отличающиеся от соседних сегментов более темной или светлой окраской [Парижская конференция, 1971]. Темноокрашенная или ярко флюоресцирующая полоса представляет собой положительный диск, а светлоокрашенная — отрицательный. Таким образом, после окрашивания хищакрином обнаруживается флюоресценция положительных Q-дисков. Существует несколько других методов идентификации (см. табл. 1). Положительные G-диски образуются в результате нагревания хромосом в растворе хлорида или цитрата натрия и последующей окраски по методу Гимзы или в результате предварительной обработки клеток протеолитическими ферментами, например, трипсином (GTG-диски). Q-Диски обычно, но не всегда, имеют ту же локализацию, что и G-диски. С помощью другого метода можно получить диски (R-диски), комплементарные Q- и G-дискам. Таким образом, темноокрашенный (положительный) G-диск или флюоресцирующий Q-диск соответствуют светлоокрашенному (отрицательному) R-диску. При другом часто используемом методе применяют денатурацию с NaOH, после которой проводят окраску по методу Гимзы, в результате чего выявляются темноокрашенные участки, называемые C-дисками. В частности, дистальные $\frac{2}{3}$ Yq обнаруживают положительные Q- или C-диски.

Методика выявления исчерченности, используемая в той или иной лаборатории, зависит от оборудования и целей предпринимаемых исследований. Данный рисунок исчерченности (например, G-диски) может быть получен разными методами. Кроме того, с помощью одного и того же предварительного метода обработки (например, с помощью NaOH) можно выявить различные рисунки исчерченности в зависимости от продолжительности экспозиции и других условий. Акушерам-гинекологам нет необходимости помнить детали тех или иных специальных методов выявления дисков, но они должны знать, что существует несколько методов, дополняющих друг друга.

Некоторые компоненты хромосом (ДНК) кодируют генетическую информацию, тогда как другие (гистоновые и негистоновые белки) обеспечивают физическую целостность хромосомы. С ядерным комплексом связано также несколько типов РНК (иРНК, тРНК и рРНК). Кроме того, существует несколько типов ДНК. Когда-то полагали, что большая часть ДНК человека способна кодировать белки, и ее относили к уникальной последовательности ДНК. Однако, как уже отмечалось, в настоящее время известно, что большая часть ДНК человека, как и ДНК большинства эукариот, содержит блоки повторяющихся последовательностей нуклеотидов, которые не настолько сложны, чтобы кодировать белки.

Эти участки ДНК могут предохранять ДНК, которая кодирует белки, или могут синтезировать простые структурные компоненты, например, рРНК или гистоны.

Механизм хромосомной исчерченности рассмотрен в работах нескольких авторов [Comings et al., 1973; Miller et al., 1973a, 1973b; Dutrillaux, Lejeune, 1975]. Положительные С-диски, по-видимому, соответствуют одному из нескольких видов повторяющихся участков ДНК. Что же касается Q-, G- и R-дисков, то общепринятого объяснения пока нет. Исчерченность может быть связана с вариациями последовательности оснований ДНК по длине хромосомы. В частности, участки положительных Q- и G-дисков, очевидно, богаты парами оснований аденин — тимин (АТ) [Miller et al., 1973a]. Однако изменениями в последовательности оснований нельзя полностью объяснить рисунок поперечной исчерченности [Comings, 1974]. Таким образом, G-, Q- и R-диски могут отражать не только различия в составе оснований, но и природу или количество белков, связанных с ДНК, т. е. диски могут быть выражением взаимодействия ДНК — белок.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ НОМЕНКЛАТУРА

Существует номенклатура хромосом, использование которой не только позволяет обозначить хромосомный набор стандартным образом, не прибегая к дополнительному объяснению, но и повышает точность информации.

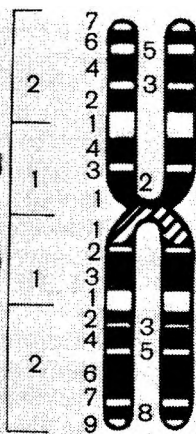
В табл. 2 перечислены некоторые символы, используемые для обозначения фрагментов хромосом и отдельных перестроек. Хромосомы идентифицируются с помощью определенных областей. Участки, расположенные между соседними областями, называются

Таблица 2. Некоторые символы, рекомендованные для обозначения хромосомного набора на Парижской конференции (1971), и дополнения к ним от 1975 г.

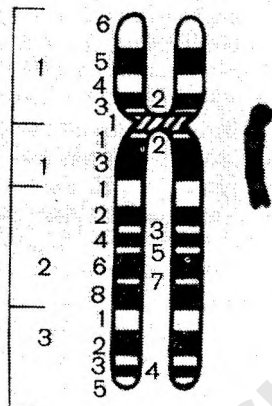
Центромера	cen	Кольцевая хромосома	r
Длинное плечо	q	Дипцентрическая хромосома	dic
Короткое плечо	p	Дупликация	dup
Изохромосома	i	Инверсия	inv
Делеция	del	Разрыв без соединения (например, терминальная делеция)	:
Транслокация	t	Разрыв с соединением	::
Реципрокная транслокация	rec	От до	→
Мозаицизм	mos		
Химеризм	chi		

По Simpson J. L., Martin A. O. Cytogenetic nomenclature. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, vol. 128, 167. Перепечатано с разрешения.

ся районами. Хромосомные диски номеруются по определенной системе, пример которой представлен на рис. 7. Идентифициру-



3-я хромосома



4-я хромосома



Точки разрывов 3q27 и 4q23



Воссоединение хромосом с образованием реципрокной транслокации

Рис. 7. Реципрокная транслокация между 3-й (а) и 4-й (б) хромосомами. В верхней части рисунка представлены нормальные хромосомы со схематическим изображением G- и Q-дисков. В среднем ряду показаны точки разрывов и обмениваемые участки. В нижнем ряду изображены две транслоцированные хромосомы, образовавшиеся в результате реципрокного обмена. Индивидуумы с такими хромосомами являются носителями сбалансированной транслокации (транслокационная гетерозигота). Они фенотипически нормальны, поскольку общее количество наследственного материала не изменилось [по Simpson J. L., Martin A. O. Cytogenetic nomenclature. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, v. 128, 467. Печатается с разрешения].

ются они по номеру хромосомы, указанию на плечо (р или q) района и своей специфичности, а нумеруются последовательно от центромеры к дистальному концу хромосомы.

Хромосомный набор при аномалиях или в норме обозначается следующим образом: указывается общее число хромосом, а через запятую — набор половых хромосом (XY у здоровых мужчин; XX — у здоровых женщин). Таким образом, нормальный хромосомный набор у мужчин обозначается как 46,XY (табл. 3). На-

Таблица 3. Примеры хромосомных наборов, обозначенных в соответствии с рекомендациями Парижской конференции (1971) и дополнениями (1975)

Обозначение	Описание хромосомного набора
46, XY	Нормальный мужской кариотип
46, XX	Нормальный женский кариотип
45, X	Моносомия X
47, XXX	Полисомия X
47, XY, +21	Трисомия 21
46, XX, 1q+	Увеличение размера длинного плеча 1-й хромосомы
46, X, del (X) (p21) или 46, X, del (X) (qter→p21):	Терминальная делеция короткого плеча X дистально к диску p21
46, X, i (Xq) или 46, X, i (X) (qter←cen←qter)	Изохромосома длинного плеча X
46, X, r (Y)	Кольцевая Y-хромосома
46, X, t (X; 3) (q21; q31)	Сбалансированная транслокация между диском 21 длинного плеча X и диском 31 длинного плеча 3-й хромосомы
45, X/46, XX или mos 45, X/46, XX	Мозаицизм 45, X/46, XX

Краткая система обозначений указывается для любого набора, более подробная — при делециях и изохромосомах (по Simpson J. L., Martin A. O. Cytogenetic nomenclature. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, vol. 128, 167. Перепечатано с разрешения).

бор, содержащий аномальное число хромосом, обозначается указанием общего числа хромосом и соответствующего набора половых хромосом. Например, 45,X — набор, чаще всего связанный с синдромом Тернера; «45,X0» — неправильное обозначение. Набор с лишними или утраченными аутосомами обозначается: 1) цифрой, указывающей общее число хромосом; 2) формулой набора половых хромосом и 3) знаками «+» или «-», за которыми следует число утраченных или лишних хромосом. Таким образом, мужчина с трисомией 21 (синдром Дауна) обозначается как 47,XY,+21; женщина с моносомией 21 — как 45,XX,-21.

Набор хромосом, содержащий структурно аномальную хромосому, обозначается: 1) цифрой, указывающей на общее число хромосом; 2) формулой набора половых хромосом; 3) символом, обозначающим данную структурную aberrацию, и 4) цифрой, указывающей на число aberrантных хромосом. Существуют два варианта обозначений (см. табл. 3). В подробном варианте из-

меньшие хромосомы характеризуются составом своих дисков; в кратком варианте измененные хромосомы характеризуются только точками разрыва. Например, в кратком варианте формула 46,XX,del(5)(q21) указывает на то, что в терминальную делецию вовлечен диск q21N5 [т. е. длинное плечо (q) участок 2, диск 1]. Генетический материал, расположенный дистальнее диска 5q21, утерян, а оставшаяся часть 5q состоит из короткого плеча и части длинного плеча (между центромерой и диском q21). В подробном варианте тот же самый хромосомный набор был бы обозначен так: 46,XX, del(5)(pter→q21:), т. е. оставшаяся часть 5q простирается от терминальной (ter) части 5p (pter) до диска Xq21, где произошел разрыв (:).

Стандартизованные методы обозначения транслокаций и других перестроек представлены в других источниках [Simpson, Martin, 1977].

ДЕЛЕНИЕ ХРОМОСОМ И РЕПЛИКАЦИЯ

Митоз

Митоз представляет собой тип клеточного деления, при котором дочерние клетки получают идентичные родительской клетке наборы генетического материала. Говорят, что каждая пара хромосом гомологична, т. е. идентична в отношении составляющих генетических локусов и видимой структуры.

Принято выделять 4 фазы клеточного цикла: 1 фаза (G1), фаза синтеза (S), фаза G2 и деление или митоз (D). Во время G1, обычно самой продолжительной части клеточного цикла у человека, происходит накопление нуклеотидов, аминокислот, белков и других веществ, необходимых для репликации ДНК. Синтез ДНК осуществляется в S-периоде, в конце которого количество ДНК в клетке удваивается. В связи с этим каждая хромосома, ранее состоящая из одной хроматиды, будет состоять из двух сестринских хроматид, объединенных единой центромерой. После того как синтез ДНК полностью завершается, период относительного покоя продолжается до начала митоза. Деление (D) — 4-й период, или митоз, относительно короткий, и, несмотря на отсутствие четких, хорошо очерченных границ, его традиционно принято делить на 4 стадии: про-, мета-, ана- и телофазу (рис. 8).

Профаза. В ранней профазе хромосомы представляют собой длинные нити; затем они укорачиваются, становятся более компактными и интенсивно окрашенными. К этому периоду каждая хромосома, которая реплицировала свою ДНК до профазы, состоит из двух сестринских хроматид; однако в световом микроскопе хромосомы можно наблюдать только как единое целое. К концу профазы клеточная структура, называемая центриолю, делится на две дочерние центриоли, каждая из которых мигрирует к противоположным концам клетки и становится полюсом митотиче-

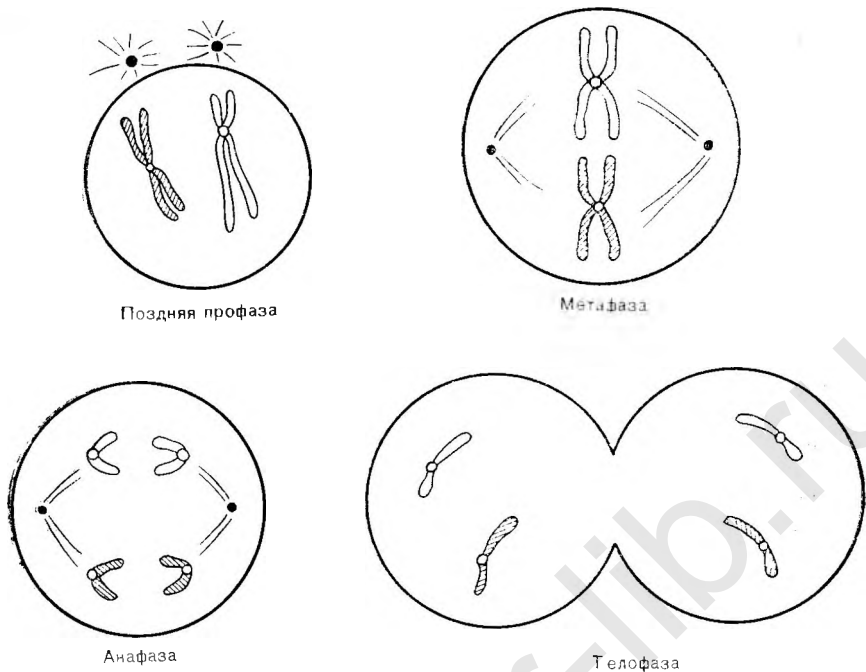


Рис. 8. Схема стадий митоза на примере двух хромосом. После синтеза ДНК каждая хромосома состоит из двух сестринских хроматид. После деления центромеры каждая хроматида попадает в разные дочерние клетки [по Simpson J. L. Disorders of sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. New York: Academic Press, 1976, p. 10. Печатается с разрешения].

ского веретена, внутри которого хромосомы будут ориентированы во время последующего деления.

Метафаза. Эта фаза начинается после того, как исчезает ядерная мембрана и формируется митотическое веретено. Веретено — структура, состоящая главным образом из белков, — расположено между двумя центриолями. В это время под световым микроскопом можно видеть, что хромосомы состоят из парных сестринских хроматид, соединенных центромерой. Хромосомы выстраиваются в веретене между центриолями в экваториальной области клетки. На этой стадии процесс деления может быть задержан добавлением колхицина, который нарушает структуры веретена. Этот метод позволяет накапливать клетки, находящиеся в стадии метафазы, которые наиболее пригодны для анализа хромосом. Последующее деление центромеры вдоль направления хромосомы приводит к расхождению сестринских хроматид к противоположным полюсам (см. рис. 8).

Анафаза. Это процесс движения хромосом (хроматид) к противоположным полюсам клетки.

Телофаза. Она начинается после того, как хроматиды достигают противоположных полюсов. Исчезает митотическое веретено и восстанавливаются оболочки ядер. Последующий цитокинез (деление цитоплазмы) приводит к образованию двух самостоятельных клеток, каждая из которых вновь вступает в период G1.

Митотическое деление, как правило, довольно точный процесс, при котором материнская клетка передает идентичный генетический материал дочерним клеткам. Однако могут произойти значительные отклонения в процессе деления, например, нарушение разделения хромосом (нерасхождение), потеря хромосомы в анафазе (анафазное отставание), нерасхождение центромеры и нарушение структурной целостности хромосом. Эти нарушения являются важнейшими причинами аномального развития; они будут рассмотрены далее в разделе «Хромосомные нарушения».

Мейоз

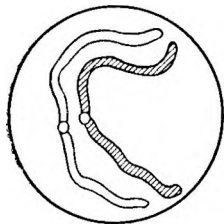
Диплоидное число ($2n$) хромосом зигота получает при слиянии половых клеток обоих родителей. Поскольку каждый родитель привносит в зиготу гаплоидное число (n), должен существовать точный процесс, посредством которого гамета (ооцит или сперматозоид) получает гаплоидный набор хромосом; в противном случае число хромосом у потомков должно было бы удваиваться. Такой процесс существует и называется мейозом. Кроме того, мейоз обеспечивает механизм, названный кроссинговером, сущность которого состоит в обмене некоторых участков между гомологичными хромосомами. Это порождает генетическую изменчивость, которая может использоваться как основа для действия естественного отбора. В результате кроссинговера дочерние хромосомы имеют комбинации генов, отличные от родительских (рекомбинация).

Мейотический цикл состоит из 2 делений: I и II. Во время мейоза I число хромосом уменьшается от $2n$ до n ; во время мейоза II каждая гаплоидная половая клетка делится на две другие гаплоидные клетки (рис. 9). Из одной диплоидной половой клетки образуются 4 гаплоидные клетки. У мужчины все 4 клетки превращаются в функционально зрелые сперматозоиды; у женщины образуется одна яйцеклетка и 2 либо 3 функционально неполноценных полярных тельца.

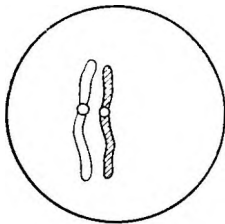
Мейоз I

Половая клетка проходит те же периоды клеточного цикла, что и соматические клетки: G1, S, G2 и D. Репликация ДНК полностью заканчивается до мейоза, за исключением короткого периода ее синтеза во время зиготены (стадии мейотической профазы), что, возможно, связано с рекомбинацией. Мейоз I имеет 4 стадии: про-, мета-, ана- и телофаза, аналогично фазам митоза.

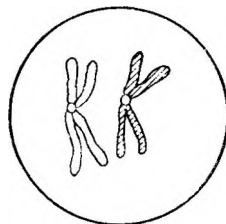
Мейоз I



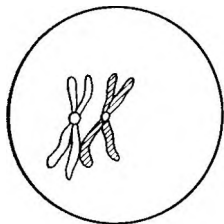
Лептотена



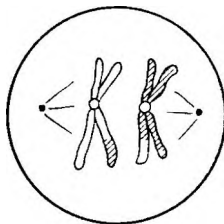
Зиготена



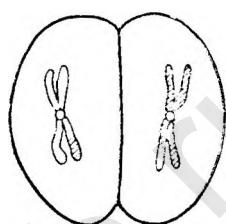
Пахитена



Диплотена



Метафаза



Анафаза

Продукты мейоза II

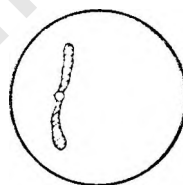
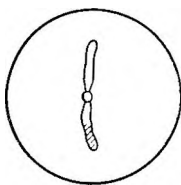
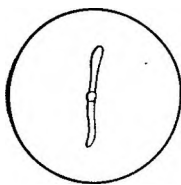


Рис. 9. Схема стадий мейоза I и образования гамет после мейоза II на примере одной пары аутосом. На стадии зиготены пары гомологичных хромосом располагаются параллельно друг другу (синапсис). Синапсис происходит между различными аллелями одного локуса. В некоторых участках происходит обмен между несестринскими хроматидами. Во время диплотены хромосомы начинают разделяться. Если происходит кроссинговер, все четыре хроматиды из пары хромосом генетически различны [по Simpson J. L. Disorders of sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 12. Печатается с разрешения].

Профаза более продолжительна и сложна, чем митотическая профаза. Во время мейоза вначале происходит объединение гомологичных хромосом, а затем их расхождение. Можно идентифицировать стадии мейотической профазы. В ранней стадии, лептотене, хромосомы представляют собой длинные, тонкие, темно-окрашенные нити. Каждая хромосома, уже состоящая из 2 сестринских хроматид, выглядит как единая структура. Во время зиготены две гомологичные хромосомы объединяются в пары, — процесс называемый синапсисом. Он происходит между гомологичными локусами, т. е. между аллельными формами одного гена (см. далее раздел «Менделевское наследование»). Традиционно считалось, что у человека X- и Y-хромосомы не конъюгируют;

однако короткие плечи X- и Y-хромосом соединяются конец в конец, что может рассматриваться как синапсис. До лептотены каждая хромосома состоит из двух сестринских хроматид, которые становятся различными только на стадии пахитены. Хромосомы в стадии пахитены характеризуются образованием тетрад — групп, состоящих из четырех хроматид, которые являются фактически сестринскими хроматидами двух гомологичных хромосом. В тетраде несестринские хроматиды обмениваются некоторыми генами (рекомбинация). Места контакта называются хиазмами. Таким образом, хиазма, очевидно, является местом обмена, в то время как термин «рекомбинация» следует применять только к процессу обмена генетической информацией. Рекомбинация допускает обмен генов между гомологичными хромосомами, обеспечивая генетическую изменчивость; хиазма предупреждает преждевременное расхождение гомологичных хромосом до стадии метафазы. Преждевременное разделение может привести к нерасхождению. Во время диплотены одна пара сестринских хроматид отделяется от другой, при этом преждевременное расхождение сдерживается хиазмой. В период диакинеза хромосомы укорачиваются, а хиазмы перемещаются теломером (терминализация хиазм), что обеспечивает нормальное расхождение.

Метафаза. Начало ее характеризуется исчезновением ядерной оболочки и ориентацией хромосом в митотическом веретене. Каждая тетрада состоит из двух хромосом и двух центромер. В то время как в митозе центромеры делятся во время каждого клеточного цикла, в мейозе I происходит отталкивание и расхождение гомологичных хромосом к противоположным полюсам (анафаза). В мейозе I телофаза может наблюдаться либо отсутствует, что является видоспецифическим признаком.

Мейоз II

Между мейозами I и II может наблюдаться период G1. Увеличения содержания ДНК не происходит, а продолжительность периода G2 варьирует от одного вида к другому. Стадии мейоза II (метафаза, анафаза, телофаза) сходны с соответствующими стадиями митоза. Однако в мейозе II отсутствует стадия профазы, и хромосомы непосредственно переходят в метафазу. После завершения мейоза II первоначально диплоидная клетка разделится на четыре — гаплоидные клетки. Если происходит рекомбинация, что чаще всего и случается, все образующиеся клетки будут генетически различаться (см. рис. 9).

ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Хромосомные нарушения могут быть подразделены на количественные (отклонение от нормального числа хромосом) и структурные (аномалии морфологии хромосом).

Количественные нарушения

Изменение нормального числа хромосом в гаплоидной или диплоидной клетке (n или $2n$ соответственно), не кратное гаплоидному, носит название анеуплоидии. Если в хромосомном наборе имеется одна добавочная хромосома ($2n+1$), то говорят о *трисомии*. Этот термин может быть применен как к аномалиям аутосом, так и половых хромосом. При увеличении числа половых хромосом иногда используют термин полисомия. Когда в хромосомном наборе отсутствует одна хромосома ($2n-1$), говорят о *моносомии*. Если же происходит увеличение гаплоидных наборов (более двух) в одной клетке, говорят о полиплоидии; триплоидия ($3n=69$) и тетраплоидия ($4n=92$) — чаще всего встречающиеся типы полиплоидии у человека.

Трисомия и моносомия могут возникать за счет различных механизмов. Во-первых, анеуплоидия может возникнуть *de novo* в основном как следствие мейотических либо митотических нарушений. Этот механизм развития анеуплоидии носит название первичного нерасхождения. Во время митоза процесс расхождения сестринских хроматид может нарушаться, при этом одна дочерняя клетка получит обе сестринские хроматиды. Митотическое нерасхождение может привести к образованию более чем одной клеточной линии — мозаицизм (рис. 10); нерасхождение во время мейоза приводит к появлению анеуплоидных гамет, при этом все клетки эмбриона будут производными одной клеточной линии (рис. 11). Следует ожидать, что от родителей с трисомией или моносомией в зависимости от их хромосомного набора, будет по-

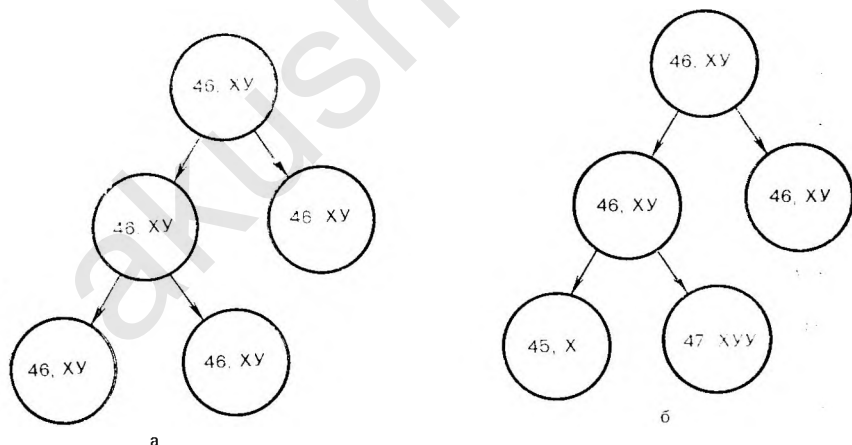


Рис. 10. Схема нормального митоза (а) и митоза с нерасхождением хромосом (б). Если все дочерние клетки сохраняются, то хромосомный набор будет 45, X/46, XY/47, XYY [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 20. Печатается с разрешения].

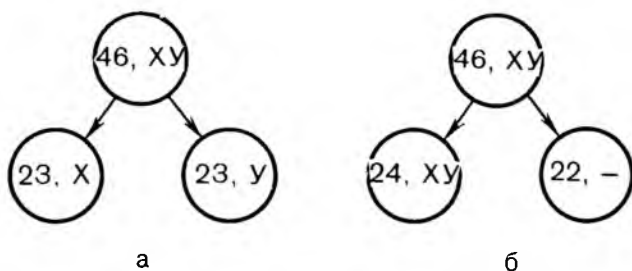


Рис 11. Схема нормального мейоза (а) и мейоза с нерасхождением хромосом (б), при котором появляются две анеуплоидные гаметы: 24, XY и 22, — [по Simpson J. L. Disorders of sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 20. Печатается с разрешения].

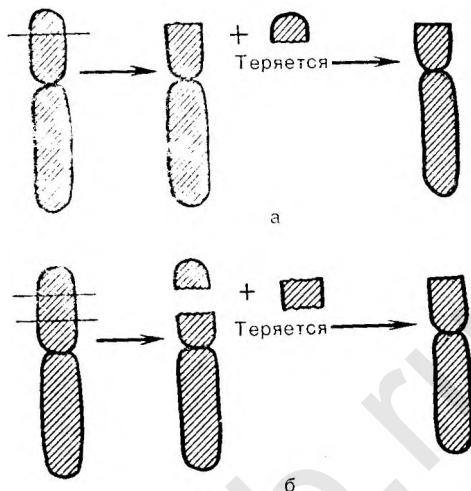
лучено равное число нормальных (n) либо аномальных ($n+1$ или $n-1$) гамет. Если такие гаметы будут оплодотворены нормальной гаметой, то зигота будет обладать аномальным хромосомным набором в результате вторичного нерасхождения. Однако подобная ситуация редко бывает причиной анеуплоидии у млекопитающих, т. к. анеуплоиды у них либо вообще не оставляют потомства, либо число анеуплоидных потомков отклоняется от ожидаемого. Однако у потомков матерей с синдромом Дауна может отмечаться трисомия 21, а индивидуумы с набором 47,XXX могут иметь потомков с 47,XXX или 47,XXY набором [Simpson, 1981a]. Третьим источником моносомных клеток является отставание в анафазе хромосом, когда одна или несколько хромосом не попадают ни в одну из дочерних клеток. При потере центромеры (ацентрические хромосомы) хромосомы обычно элиминируются при анафазном отставании.

Нарушения пloidности могут возникать в результате разных механизмов, главным из которых является двойное оплодотворение или включение вторичного полярного тельца в зиготу. Триплоидия часто обнаруживается у спонтанных абортусов, но редко у новорожденных, а тетраплоидия встречается еще реже.

Структурные нарушения

Некоторые структурные изменения хромосом соматических клеток у человека могут протекать без каких-либо видимых фенотипических отклонений (полиморфизм). Однако определенные аномальные изменения (абберации) обычно связаны с фенотипическими изменениями. Абберации могут приводить к генетическому дисбалансу вследствие недостатка или удвоения генетического материала. При делеции и дупликации в процесс вовлекается только часть хромосомы. Тем не менее, если изменения обнаруживаются в световом микроскопе, то дублированы либо делегированы многие гены. Фенотипическая аномалия может быть

Рис. 12. Схематическое изображение терминальной (а) и интерстициальной (б) делеций [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation, Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 22. Печатается с разрешения].



результатом изменения положения гена относительно соседних генов (эффект положения).

Простая делеция представляет собой потерю части хромосомы. Делеция может быть терминальной либо интерстициальной, что выявляется с помощью метода дифференциального окрашивания хромосом (рис. 12). Делеция, затрагивающая аутосому, часто приводит к гибели или нарушению развития эмбриона, однако делеция половых хромосом обычно менее опасны.

Кольцевая хромосома появляется вследствие разрывов длинного и короткого плеча хромосомы. Центромерные концы сливаются, при этом теломерные фрагменты, не содержащие центромеры, утрачиваются. Кольцевые хромосомы нестабильны, поскольку при репликации возможны образование двойных, дицентрических колец либо потеря целой хромосомы.

Дубликация может быть результатом удвоения части одной хромосомы либо неравного кроссинговера между несестринскими хроматидами. Дубликация может также возникать в том случае, если часть одной хромосомы заменяется частью другой (транслокация). Для дубликации характерен обычно меньший летальный эффект, чем для делеции, особенно у низших животных; у человека же дубликация обычно связана с фенотипическими аномалиями.

Если происходит обмен хромосомного материала между двумя или несколькими хромосомами из-за их разрывов, говорят о транслокациях (см. рис. 7). Обе хромосомы могут выглядеть структурно измененными: одна — имеющая дубликацию, а другая — делецию. Если не происходит потери генетического материала, индивидуум является носителем реципрокной t , вероятно, сбалансированной транслокации. Подобный индивид, называемый гетерозиготой по транслокации, фенотипически нормален. В мейозе I существует несколько возможных путей сегрегации двух

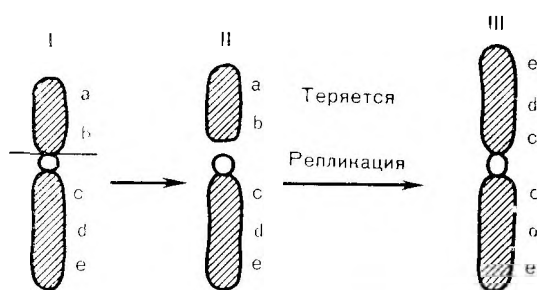


Рис. 13. Схематическое изображение происхождения изохромосомы [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation, Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 25. Печатается с разрешения].

транслоцированных хромосом и их структурно нормальных гомологов. Гаметы будут генетически сбалансированными, если обе транслоцированные хромосомы попадут в одну гамету, а две нормальные хромосомы перейдут в другую гамету. Однако если транслоцированная хромосома и одна нормальная хромосома окажутся в одной и той же гамете, последняя будет генетически несбалансированной. Транслокации — важные причины повторных спонтанных аборт и аномалий развития.

При инверсии изменяется порядок расположения генов в хромосоме из-за двух или нескольких разрывов, однако при этом не наблюдается ни делеция, ни дупликация генетического материала. Если все точки разрывов локализованы на одном плече хромосомы, инверсию называют парацентрической; она может быть распознана только при использовании метода дифференциального окрашивания либо при изучении мейоза или генетических исследованиях. Индивид с парацентрической инверсией в отсутствие эффекта положения фенотипически нормален. Однако парацентрическая инверсия может приводить к образованию несбалансированных гамет, если кроссинговер происходит внутри парацентрической петли. Инверсию, возникающую вследствие разрывов по обе стороны центромеры, называют перичентрической, при этом нарушается относительное положение центромеры. Инверсии могут также приводить к повторным спонтанным аборт, поскольку кроссинговер, включающий инвертированный участок хромосомы, может вызвать образование несбалансированных гамет.

Изохромосомы имеют идентичные плечи. Они появляются в результате горизонтального, а не продольного деления центромеры (рис. 13). Ацентрическая часть, представляющая собой собственно плечо, элиминируется; оставшаяся телоцентрическая часть нестабильна, а ее репликация при последующем делении клетки приводит к образованию метацентрической хромосомы. Оба плеча изохромосомы являются (структурно и генетически) как бы зеркальным отображением телоцентрической части. Таким образом, изохромосома полностью состоит из удвоенного плеча исходной хромосомы и не содержит генетического материала другого плеча. Она может полностью состоять из идентичных длин-

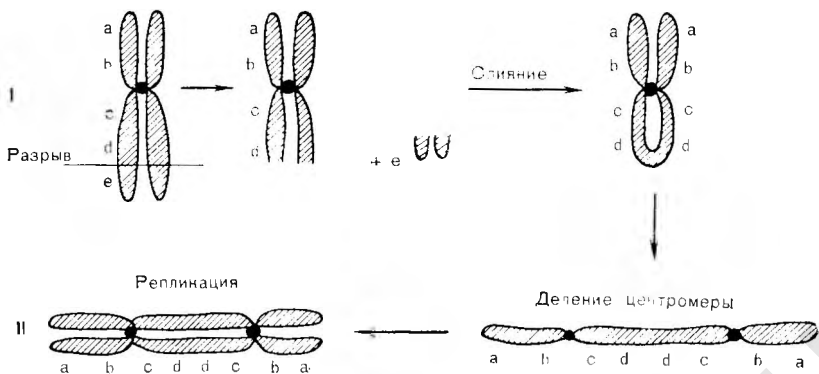


Рис. 14. Схематическое изображение одного из возможных механизмов образования дидцентрической хромосомы. Дидцентрики образуются также в результате кроссинговера в пределах парацентрической петли [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 26. Печатается с разрешения].

ных плеч, например 46,X,i (Xq), или из идентичных коротких плеч [например, 46,X,i (Xp)] в зависимости от того, какое плечо сохранило центромеру. Изохромосома по длинному плечу X-хромосомы — самая частая структурная аномалия этой хромосомы у больных с дисгенезией половых желез.

Дидцентрическая хромосома содержит две центромеры и, как полагают, появляется в результате изохроматидного разрыва (рис. 14). После утраты теломерного ацентрического фрагмента сестринские хроматиды объединяются в единое целое. После продольного деления центромеры хромосома состоит из удвоенных частей и двух центромер. Присутствие двух центромер (дидцентрическая хромосома) связано с митотической нестабильностью как результат двух возможных путей движения центромер к противоположным полюсам во время телофазы, растяжения и разрыва хромосомы, за которым следует потеря хромосомного материала либо вторичная перестройка (цикл разрыв — слияние — мост).

Мозаицизм

Индивиды с мозаицизмом обладают двумя или более клеточными линиями с разными генотипами, но происходящими из единой зиготы. Мозаицизм обычно появляется в результате митотического нерасхождения либо анафазного отставания; при этом существуют по крайней мере две клеточные линии, характеризующиеся различными хромосомными наборами. Нерасхождение может приводить к образованию трех клеточных линий (см. рис. 9), хотя потеря определенной части дочерних клеток может вызывать менее сложные виды мозаицизма. Индивиды с хромосомным

мозаицизмом обычно, но не всегда, фенотипически отличаются от нормальных индивидов; различия при этом, вероятно, отражают распределение различных клеточных линий в разных тканях.

Химеризм

Химеризм означает присутствие у одного индивида клеток, происходящих из различных зигот. Benirschke (1972a) различает 3 типа этой аномалии: 1) химеризм клеток крови в результате обмена их между близнецами через плацентарные анастомозы или внутриматочных трансфузий; 2) трансплацентарный химеризм вследствие взаимного обмена плодными и материнскими клетками крови; 3) полный химеризм, связанный, по-видимому, со слиянием зигот и, вероятно, ответственный за развитие истинного гермафродитизма 46, XX/46, XY.

Полный химеризм, по-видимому, является результатом слияния двух зигот или эмбрионов, которые, как правило, развиваются раздельно (дизиготные близнецы). Химеры могут образоваться путем слияния после оплодотворения: 1) яйцеклетки и ее полярного тельца; 2) одного двуядерного фолликула или 3) яйцеклеток, происходящих из разных фолликулов. Можно предполагать полный химеризм, если существует два или более генотипов в негематогенных тканях (кожа, половые железы) или в гематогенной ткани в течение длительного времени.

Оценка частоты полного химеризма, вероятно, неточна, поскольку лица с подобной аномалией выявляются при нарушении полового развития, особенно истинном гермафродитизме. Почти все лица с полным химеризмом гетеросексуальны (разнополюе), в то время как можно ожидать равное число изосексуальных (однополюе) индивидов с химеризмом.

Распознавание мозаицизма и химеризма

Выявление мозаицизма и химеризма зависит от большого числа факторов, самым важным из которых является число исследованных клеток каждого вида ткани и число анализированных видов тканей.

Число клеток, необходимых для проведения анализа, зависит от процентного соотношения менее представленной клеточной линии, которое в свою очередь зависит от момента возникновения мозаицизма, а также от того, имеет ли мозаичная линия селективные преимущества или подвержена селективному отбору. Рядом исследователей рассчитано число клеток, необходимое для исключения мозаицизма. Например, если при анализе 50 клеток не выявлено ни одной, принадлежащей к другой линии, это свидетельствует об отсутствии другой популяции клеток, составляющей 10% и более от всех клеток исследованной ткани ($p < 0,05$) [Ford, 1969].

Если митотическое нерасхождение происходит на относительно ранней стадии органогенеза, даже в то время, когда эмбрион состоит по крайней мере из нескольких сотен клеток (1—2-недельный эмбрион), результаты анализа одной единственной ткани могут быть достаточными, если допустить отсутствие клеточного отбора. С другой стороны, если моносомия X происходит в результате нерасхождения или анафазного отставания у более зрелого плода, мозаицизм может оставаться недиагностированным при исследовании только одного вида ткани. Таким образом, в идеале необходимо исследовать различные ткани, однако на практике этого чаще не происходит, и исследователи ограничиваются результатами изучения одного вида ткани.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

X-Хромосома

X-Хромосома представляет собой субметацентрическую хромосому, длина которой соответствует примерно длине 7—8-й хромосомы. Дифференциальное окрашивание X-хромосомы позволяет отличать ее от всех других хромосом. Кроме того, поздно реплицирующаяся X-хромосома (неактивная) и рано реплицирующаяся (активная) могут отличаться друг от друга, если будут изучены с помощью методов автордиографии или инкубации клеток в бромдезоксипридине (БУДР), а также окраски флюорохромом 33258 Хехста с последующим анализом при использовании флюоресцентной микроскопии.

У женщины одна из двух X-хромосом является одной из самой поздней по времени репликации ДНК хромосомой, что, вероятно, происходит из-за более интенсивной спирализации этой хромосомы в интерфазе по сравнению с другими хромосомами. Во время интерфазы данная хромосома, представляющая собой гетерохроматизированную X-хромосому, образует плоско-вогнутое образование, называемое X-хроматином (см. рис. 5). В диплоидных клетках число телец X-хроматина равно числу X-хромосом минус единица.

Все X-хромосомы, кроме одной, генетически неактивны. Впервые взаимосвязь между инактивацией X-хромосомы и ее конденсацией в клетке была объяснена Lyon (1961), которая отметила, что все X-хромосомы, кроме одной, инактивированы и образуют X-хроматиновые тельца и что инактивация в каждой клетке происходит случайным образом, если обе X-хромосомы нормальны. (За исключением определенных типов X-аутосомных транслокаций предпочтительно инактивируются структурно аномальные X-хромосомы.) Гипотезу Лайон, которую впервые использовали для объяснения мутантной окраски шерсти у мышей, в дальнейшем стали использовать по отношению к человеку.

Несмотря на широкое признание гипотезы Лайон, отдельные аспекты ее обоснованы менее других. У человека некоторые ло-

куссы нормальной гетерохроматинизированной X-хромосомы, особенно находящиеся в дистальном отделе короткого плеча, остаются активными. В то же время все локусы структурно аномальных хромосом могут быть инактивированными [Polani et al., 1970]. Время начала X-инактивации точно неизвестно. X-Инактивация была обнаружена на стадии бластоцисты у млекопитающих с помощью цитологических [Park, 1957] и биохимических методов [Erstein, 1969; Migeon, Kennedy, 1975]; на более ранних стадиях эмбриогенеза данный феномен не обнаружен. Не известно также, происходит ли инактивация во всех клетках. Действительно, при электрофоретическом изучении ооцитов взрослых женщин, гетерозигот по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе (Г-6-ФД), обнаружили присутствие вариантов Г-6-ФД-А, Г-6-ФД-В и димерного варианта, обладающего активностью как Г-6-ФД-А, так и Г-6-ФД-В. Таким образом, обе X-хромосомы, по-видимому, были активны в ооцитах [Gartler et al., 1972], что объясняет вредное влияние набора 45, X на яйцинки.

Несмотря на эти неясности, X-инактивация, вероятно, объясняет относительную жизнеспособность эмбрионов с моносомией и полисомией X по сравнению с нежизнеспособностью эмбрионов с дупликацией или дефицитом материала аутосом.

Y-Хромосома

В норме Y-хромосома является субметацентрической, длина ее несколько больше длины хромосом группы G (21-й и 22-й). Дистальные $\frac{2}{3}$ участка длинного плеча ярко флуоресцируют, что позволяет идентифицировать ее в интерфазном ядре как Y-хроматин (см. рис. 6).

Длина Y-хромосомы варьирует у разных индивидуумов, по варианты длины наследуются. Y-Хромосома может быть очень длинной или очень короткой; участком, обуславливающим полиморфизм, является дистальная часть Yq, особенно ярко флуоресцирующая. У неродственных индивидов длина Yr и нефлуоресцирующей части Yq относительно постоянна, в то время как длина флуоресцирующей части Yq изменяется пропорционально общей длине Y-хромосомы [Bobrow et al., 1971]. Эти наблюдения означают, что флуоресцирующий участок Yq генетически прерван или по крайней мере не играет существенной роли в формировании яичек и соматическом развитии.

МЕНДЕЛЕВСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

В геноме человека содержатся тысячи генов, которые локализованы только в 23 парах хромосом. Следовательно, каждая хромосома должна содержать большое число генов. Если хромосомная aberrация достаточно велика для того, чтобы быть обнаруженной в световом микроскопе, вероятно, дублирование либо утеряны

многие гены. Таким образом, фенотипические последствия хромосомных нарушений резко отличаются от изменений, происходящих на уровне клетки, поскольку аномальный фенотип определяется многими генами и их взаимодействием.

Менделевское наследование связано с мутацией гена, которая может затрагивать только один генетический локус. Хромосома, несущая мутантный ген, обычно выглядит структурно нормальной, поскольку происходит либо незначительная делеция, либо изменяется только одна нуклеотидная последовательность. Для обнаружения мутантных генов цитогенетические методы неприемлемы, а используются методы анализа родословных или биохимические методы, непосредственно определяющие продукты мутантного гена либо их метаболиты.

Сцепление

Гены локализованы на хромосоме в определенных местах и в определенной линейной последовательности. Считают, что гены, расположенные на одной и той же хромосоме, сцеплены или проявляют сцепление. Два гена проявляют сцепление, если в мейозе, когда возможна рекомбинация, они с большей вероятностью остаются на одной и той же хромосоме. Если частота рекомбинации между двумя связанными генами составляет 1%, постулируется, что они находятся на расстоянии одной единицы генетической карты хромосомы или одной сантиморганиды (процент рекомбинации $\times 100$ -сантиморганида). По определению, гены, находящиеся на расстоянии 50 сантиморганид на той же самой хромосоме, не проявляют сцепления и неотличимы от segregирующих генов негомологичных хромосом. Термин «группа сцепления» традиционно применяется для обозначения всех генов, расположенных на одной хромосоме, в том числе генов, находящихся на расстоянии 50 сантиморганид и более. (Тем не менее можно показать, что два независимо наследующихся гена находятся на одной хромосоме, если каждый из них сцеплен с другим геном. Например, ген А расположен от гена В на расстоянии 30 сантиморганид и на расстоянии 70 сантиморганид от гена С. Если бы ген В находился на расстоянии 40 сантиморганид от гена С и 30 сантиморганид от гена А, гены А и С были бы в одной группе сцепления.)

Семантическая путаница всего изложенного привела к необходимости использования нового термина «синтения» для обозначения всех генов одной хромосомы независимо от расстояний, на которых они располагаются. В настоящей монографии интерес к сцеплению обусловлен тем, что анализ его может быть использован в пренатальной диагностике заболеваний, не выявляемых биохимическими или другими методами. В подобных случаях сила сцепления обратно пропорциональна числу образующихся хиазм (точки кроссинговера) между этими генами.

Гомозиготность и гетерозиготность

Хромосомы всегда парные: одна хромосома материнского происхождения, другая — отцовского. Следовательно, гены тоже парные. Аллели — это различные состояния одного гена. Они занимают идентичные локусы на гомологичных хромосомах; таким образом, для каждого аутосомного локуса существует по крайней мере два аллеля. Нормальное, или естественное, состояние гена, которое является наиболее частым, принято называть **диким типом**, однако этот термин редко используется в генетике человека. Аномальный аллель мутантный. Если обе гомологичные хромосомы содержат идентичные аллели, то говорят о гомозиготности, если гомологичные хромосомы содержат различные аллели одного гена (например, один мутантный и один ген дикого типа) — о гетерозиготности, если же оба аллеля различаются между собой и оба они аномальны, говорят о компаундном состоянии; его эффект может быть аналогичен эффекту гомозиготности, что действительно наблюдается довольно часто. Аллель, который проявляется в гетерозиготном состоянии, называют **доминантным**, а аллель, который проявляется только в гомозиготном состоянии, называют **рецессивным**. Рецессивный признак, ген которого расположен на X-хромосоме, проявляется у всех мужчин (46, XY), имеющих данный аллель. Пораженных мужчин называют гемизиготными. Термины доминантный и рецессивный не являются внутренней характеристикой генов, а зависят от методов обнаружения продуктов гена.

Семейная передача мутантных генов

Наследование менделирующих признаков в семье зависит не только от того, являются эти признаки доминантными или рецессивными, но и от того, где локализован ген, контролирующий развитие признака: на аутосоме или на половой хромосоме. Существуют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный доминантный, X-сцепленный рецессивный и Y-сцепленный типы наследования.

Аутосомно-доминантное наследование

Вероятность того, что носитель аутосомно-доминантного мутантного гена передаст его своему ребенку любого пола, составляет 50% ($p=0,5$) (табл. 4). Следовательно, аутосомно-доминантный аллель может быть распознан по его способности проявляться в каждом поколении родословной (рис. 15). Если пенетрантность (см. ниже) полная, у непораженных индивидов будет здоровое потомство. Мужчины и женщины обладают равной возможностью унаследовать аутосомно-доминантный признак. К сожалению, он не всегда связан с описанными характеристиками. Во-первых, некоторые фенотипически нормальные индивиды определенно яв-

Таблица 4. Аутосомно-доминантное наследование¹

Непораженный родитель	Пораженный родитель	
	<i>A</i>	<i>a</i>
<i>a</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>
<i>a</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>

По Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 34 (печатается с разрешения).

¹ Ожидаемое потомство в браке между пораженным (*Aa*) и непораженным родителем (*aa*). *A* — мутантный, *a* — нормальный аллель. Вероятность передачи мутантного аллеля пораженным родителем любому ребенку составляет 50%.

ляются носителями аутосомно-доминантного аллеля потому, что один из родителей и один или более из потомков имеют один и тот же редкий доминантный признак. В таком случае говорят, что мутантный аллель имеет неполную пенетрантность, если он присутствует у фенотипически нормального индивида.

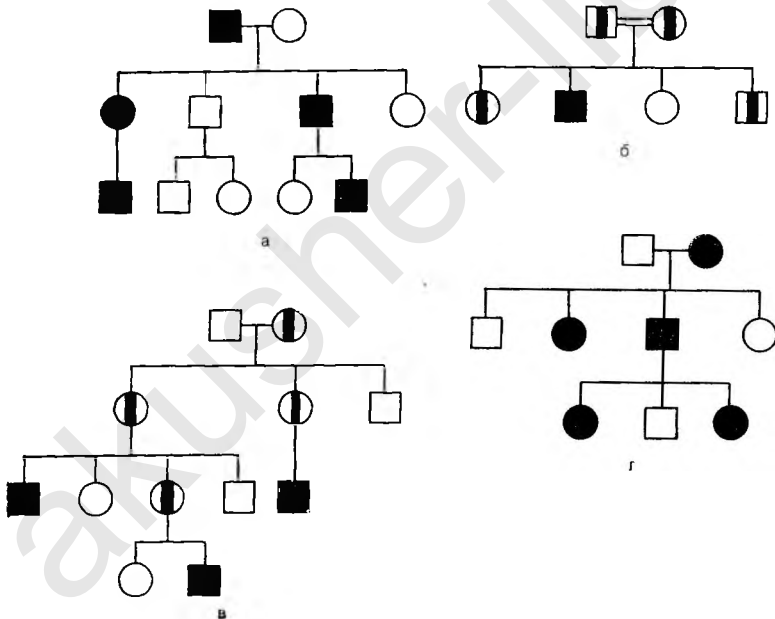


Рис. 15. Примеры родословных с аутосомно-доминантной (а), аутосомно-рецессивной (б), X-сцепленной рецессивной (в) и X-сцепленной доминантной (г) передачей признака [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 34. Печатается с разрешения].

Светлый кружок — женщины, светлый квадрат — мужчины, черный кружок или квадрат — пораженные, кружок или квадрат с полоской — непораженные гетерозиготы, соединенные между собой светлый кружок и квадрат — кровнородственный брак.

Пенетрантность — это вероятность фенотипического проявления мутантного аллеля, или частота, с которой наследуемый признак проявляется у носителей данного мутантного гена независимо от его экспрессивности. Если признак проявляется у половины носителей аллеля, контролирующего его, то пенетрантность составляет 50%. Один аллель может обуславливать несколько различных фенотипических проявлений, что называется **плейотропией**. Феномен различной степени фенотипической выраженности действия данного мутантного гена носит название экспрессивности. Различная степень экспрессивности наблюдается не только между семьями, но и у пораженных членов одной семьи (внутрисемейная изменчивость). Аутосомно-доминантный аллель может проявляться у индивидов только одного пола (ограничение полом), что особенно важно для гинекологов. Иногда трудно отличить аутосомно-доминантный признак, ограниченный мужским полом, от X-сцепленного рецессивного, но передача признака от мужчины детям мужского пола исключает X-сцепленное наследование.

Известно по крайней мере 736 аутосомно-доминантно обусловленных заболеваний человека [McKusick, 1978]. Аутосомно-доминантные заболевания человека обычно отличаются одной из трех клинических характеристик: 1) не оказывают влияния на репродуктивную способность (например, полидактилия); 2) проявляются только после репродуктивного периода (например, хорей Гентингтона); 3) имеют различную выраженность (т. е. родитель с минимальными проявлениями заболевания может иметь тяжело больного ребенка). Чем тяжелее состояние, тем вероятнее, что пораженный индивид имеет новую мутацию. Все индивиды с заболеванием, вызывающим бесплодие, также имеют новую мутацию. Для распространенных аутосомно-доминантных признаков мутационный уровень оценивают в 10^{-5} — 10^{-6} на гамету за поколение.

Аутосомно-рецессивное наследование

Аутосомно-рецессивный признак проявляется только у индивидов, гомозиготных по соответствующему аллелю, т. е. оба аллеля данного генетического локуса представлены идентичными мутациями.

Таблица 5. Аутосомно-рецессивное наследование¹

Родительские гаметы	A	a
A	AA	Aa
a	aA	aa

По Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Definition. — New York: Academic Press, 1978, p. 36 (печатается с разрешения).

¹ Ожидаемое потомство в браке между двумя гетерозиготами по одному и тому же мутантному аллелю (a). A — нормальный аллель. Вероятность того, что данный потомок унаследует оба мутантных аллеля (aa) и будет поражен, составляет 0,25. Вероятность рождения гетерозиготного индивида (Aa) составляет 0,5.

циями. Индивид с рецессивным признаком является потомком двух гетерозиготных носителей одной и той же мутации (см. рис. 15, табл. 5). В браке двух гетерозигот вероятность рождения пораженного ребенка составляет 25%. Об аутосомно-рецессивном типе наследования признака можно думать, если поражены несколько sibсов обоего пола и отсутствуют другие пораженные родственники.

У растений и животных рецессивный тип наследования может быть установлен путем анализа потомства близкородственного скрещивания. Например, если ген рецессивный, то при скрещивании гомозиготного потомка с гетерозиготным родителем (возвратное скрещивание) 50% потомков будут поражены. Для человека этот метод не пригоден; однако вероятность аутосомно-рецессивного наследования может быть оценена с помощью различных статистических методов. Родители, состоящие в кровном родстве, с большей вероятностью могут быть носителями одного и того же аллеля (мутантного или нормального). Следовательно, вероятность рождения ребенка с аутосомно-рецессивным признаком выше при кровном родстве родителей, чем при неродственном браке. Чем реже признак, тем выше доля пораженных индивидов, рожденных в кровнородственных браках.

Известно по крайней мере 521 аутосомно-рецессивное заболевание человека [McKusick, 1978], но, вероятно, их гораздо больше. Наиболее важным для клиники выводом относительно рецессивных заболеваний является тот факт, что большинство ферментопатий обусловлено рецессивными генами, аутосомными или X-сцепленными. По-видимому, функционирование одного гена обеспечивает нормальный биосинтез; таким образом, дефицит фермента проявляется только при условии, что имеются два мутантных аллеля. Изменение экспрессивности более характерно для доминантных, а не для рецессивных генов, а гомозиготное состояние по рецессивным генам очень редко не проявляется фенотипически.

Важное клиническое значение имеет взаимоотношение частот гомо- и гетерозигот. Это отношение отражено в законе, открытом в 1908 г. независимо друг от друга английским математиком Hardy и немецким врачом Weinberg (закон Харди — Вейнберга). Нормальный аллель A встречается с частотой p , а мутантный аллель a с частотой q . Частота всех аллелей составляет $p+q=1$. Возводя в квадрат обе части равенства, получаем $p^2+2pq+q^2=1$; p^2 — частота гомозиготных индивидов по аллелю A (AA); q^2 — частота гомозиготных индивидов по аллелю a (aa), а $2pq$ — частота гетерозигот (Aa). Частота мутантного аллеля (q), как правило, значительно ниже частоты нормального аллеля. Если q менее 0,5, то q^2 много меньше $2pq$, поскольку значение p весьма близко к 1. Таким образом, случаи редких рецессивных заболеваний почти всегда появляются, если в брак вступают гетерозиготы, фенотипически являющиеся нормальными индивидами. Это очень редко связано с новой мутацией. Более того, основная часть ге-

нетического «груза» рецессивных заболеваний обусловлена гетерозиготным состоянием, а не гомозиготностью. В этой связи высказывались предложения о снижении частоты мутантных аллелей в популяции путем элиминации гомозиготных или даже гетерозиготных плодов. Подобные предложения, однако, не только этически неприемлемы, но и теоретически необоснованы, поскольку гетерозиготные индивиды обладают селективными преимуществами перед нормальными гомозиготами, что способствует поддержанию высокой частоты мутантного аллеля в популяции [см. Simpson, Gerbie, 1977]. Действительно, любой человек может быть гетерозиготным носителем по крайней мере 5—6 вредных рецессивных генов.

Х-Сцепленное рецессивное наследование

Мутантный рецессивный ген, локализованный на Х-хромосоме, проявляется у всех мужчин (46, XY), носителей его. Такие индивиды гемизиготны, в то время как пораженные женщины всегда гомозиготны по данному аллелю. Женщина (46, XX) может быть поражена, если только ее мать гетерозиготна, а отец гемизиготен, однако такой тип брака встречается очень редко.

Х-Сцепленный рецессивный аллель наследуется от фенотипически нормальных гетерозиготных женщин (см. рис. 15, табл. 6).

Таблица 6. Х-Сцепленное рецессивное наследование¹

Гетерозиготные женщины	Гаметы	
	Нормальные мужчины	
	X	Y
X	XX гетерозиготная дочь	XY пораженный сын
X	XX нормальная дочь	XY нормальный сын

По Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delimitation. — New York: Academic Press, 1978, p. 38 (печатается с разрешения).

¹ Ожидаемое потомство в браке между нормальным мужчиной (XY) и гетерозиготной по Х-сцепленному рецессивному признаку женщиной (XX). X означает Х-хромосому, несущую мутантный аллель; X—Х-хромосому с нормальным аллелем. Вероятность того, что любой ее сын наследует Х-хромосому и, следовательно, будет поражен, составляет 0,5. Вероятность наследования любой дочерью Х-хромосомы и, следовательно, быть гетерозиготной, как и ее мать, составляет 0,5.

Пробанд (лицо, с которого начинается описание родословной) может иметь пораженных братьев, дядей, племянников со стороны матери, двоюродных братьев и, возможно, других родственников по материнской линии. Вероятность передачи гетерозиготной женщиной Х-сцепленного рецессивного аллеля любому ее ребенку составляет 0,5. Мальчики, наследующие этот аллель, будут поражены; девочки будут гетерозиготными носителями, как и

мать. Пораженный мужчина передает этот аллель всем дочерям, но не передает сыновьям; все его дети будут фенотипически нормальны, если предположить, что его супруга не гетерозиготна по тому же самому аллелю. Известно около 100 X-сцепленных заболеваний, большинство из которых не обнаруживают очевидной связи с половым развитием, в том числе такие заболевания, как гемофилия и мышечная дистрофия Дюшенна. При генетическом консультировании важно сознавать, что X-сцепленные рецессивные признаки у мужчин могут представлять собой результат свежей мутации, произошедшей в хромосоме его матери.

X-Сцепленное доминантное наследование

Мужчины, обладающие X-сцепленным доминантным аллелем, передают его всем своим дочерям, но не сыновьям (см. рис. 15, табл. 7). Вероятность передачи женщиной X-сцепленного доми-

Таблица 7. X-Сцепленное доминантное наследование¹

Пораженный мужчина ²			Пораженная женщина ³		
Гаметы			Гаметы		
Нормальная женщина	пораженный мужчина		пораженная женщина	нормальный мужчина	
	X	Y		X	Y
X	XX	XY	X	XX	XY
X	XX	XY	X	XX	XY

По Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation.—New York: Academic Press, 1978, p. 39 (печатается с разрешения).

¹ X-сцепленный доминантный аллель; X — нормальный аллель;

² 100% детей женского пола поражены; нет ни одного пораженного ребенка мужского пола;

³ поражены 50% детей женского и 50% детей мужского пола.

нантного аллеля любому своему потомку составляет 0,5. При доминантном X-сцепленном характере наследования признака пораженные женщины встречаются в 2 раза чаще, чем пораженные мужчины, хотя тяжесть поражения у женщин несколько менее выражена. Известно относительно небольшое число X-сцепленных доминантно наследуемых заболеваний. Демонстративным примером является витамин D резистентный рахит. Для генетиков особый интерес представляет синдром Штейна — Левенталя, который, по-видимому, наследуется по X-сцепленному доминантному типу [Wilroy et al., 1975].

Y-Сцепленное наследование

Мужчина передает Y-сцепленный ген всем сыновьям, но не дочерям. Такого рода наследование постулировано для многих признаков, однако ни для одного из них не получено четких доказа-

тельств Y-сцепленного наследования. Некоторые характеристики контролируются факторами, локализованными на Y-хромосоме, в частности тестикулярные детерминанты и H-Y антиген (см. Глава 10).

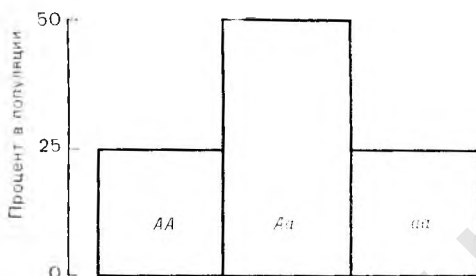
ПОЛИГЕННОЕ ИЛИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Большинство заболеваний, рассматриваемых в данной монографии, являются результатом либо хромосомных нарушений, либо мутаций одного гена. Однако указанные факторы не могут объяснить ни случаи врожденных аномалий, ни наследуемость нормальных анатомических и физиологических вариаций (например, возраст начала менструаций). Повторный риск большинства анатомических аномалий указывает на наследственное предрасположение к их развитию. Например, в случае рождения одного ребенка с дефектом нервной трубки (анэнцефалия или *spina bifida*) вероятность рождения следующего ребенка с аналогичным дефектом составляет примерно 2% (данные исследователей США), если полагать, что родители не состоят в кровнородственном браке и оба здоровы. Сходные оценки повторного риска эмпирически рассчитаны для большого числа распространенных аномалий, не связанных с умственной отсталостью. Тот факт, что наследственное предрасположение, а не внутрисемейные факторы внешней среды обуславливает семейное накопление, можно установить, используя данные близнецовых исследований.Monozygotic близнецы более вероятно, чем dizygotic, будут конкордантными по аномалиям, захватывающим одну органическую систему, хотя в каждом случае оба близнеца подвержены сходным воздействиям в период внутриутробного развития. Однако относительно низкая величина повторного риска (2—5%) предполагает либо участие многих генов, либо совместное влияние генетических и средовых факторов в реализации признака. В противном случае, если бы дефекты нервной трубки наследовались по аутосомно-рецессивному типу, повторный риск составил бы 25%, а если по аутосомно-доминантному типу, то 50%.

Одним из объяснений причин заболеваний, повторный риск которых составляет 2—5%, является предположение о полигенном характере наследования. Это в свою очередь предполагает существование в популяции непрерывной изменчивости признака. Ценность данной модели заключается в том, что относительно небольшое число генов способно порождать непрерывную фенотипическую изменчивость. Например, если признак¹ контролируется одним (*A*) или двумя (*A* и *B*) генами. В случае равенства частот генов между собой ($p=q=0,5$), в популяции присутствуют 25% индивидов *AA*, 25% индивидов *aa* ($p^2=q^2=0,25$) и 50% индивидов с генотипом *Aa* ($2pq=0,5$). Если же два гена контро-

¹ Предполагается, что каждый ген имеет только два аллеля: *A* и *a* или *B* и *b*.

Рис. 16. Гистограмма относительных пропорций индивидов с разными генотипами (AA , Aa , aa), если признак контролируется одним геном, который представлен двумя аллелями (A или a). Если $A=a=0,5$, то $A^2=a^2=0,25$ и $2pq=0,50$ (уравнение Харди — Вейнберга). Таким образом, 25% индивидов в популяции имеют генотип AA , 25% — aa и 50% — Aa . Если $A=0,9$, то 81% лиц будут иметь генотип AA , 18% — Aa и 1% — aa [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 43. Печатается с разрешения].



лируют развитие признака, возможно существование 9 генотипов: $AABB$, $AABb$, $AAbb$, $AaBB$, $AaBa$, $Aabb$, $aaBB$, $aaBb$, $aabb$. В популяции будут индивиды только 5 фенотипических классов, если ген A оказывает то же действие, что и ген B , а ген a — то же, что ген b . Популяция будет состоять из 9 классов индивидов, если гены A и B , так же как гены a и b , оказывают различное влияние (табл. 8). По мере увеличения числа генов, контролирующих

Таблица 8. Взаимосвязь между числом генов, контролирующих признак, и числом классов индивидов в популяции

Число генов	Классы индивидов	Число классов
1. (A, a)	AA, Aa, aa	3
2. ($A, a; B, b$)	$AABB, AABb, AAbb$ $AaBB, AaBb, Aabb$ $aaBB, aaBb, aabb$	3
n		3^n

По Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 39 (печатается с разрешения).
Примечание: A и a обозначают аллели одного локуса, B и b — другого. Если один ген контролирует наличие или отсутствие данного признака, популяция содержит три генотипических класса; если два гена контролируют признак, популяция содержит 9 генотипических классов. При увеличении числа аллелей данного локуса будет увеличиваться число генотипов.

признак, графическое представление пропорции индивидов каждого класса будет все более приближаться к гауссовскому (нормальному) распределению. На рис. 16 представлена ситуация для трех генотипов; при большем числе генотипов окажется большее число столбцов, в пределе приближающихся к гауссовскому распределению.

Признак, контролируемый несколькими генами, называют **полигенным**. Непрерывная изменчивость признака также может

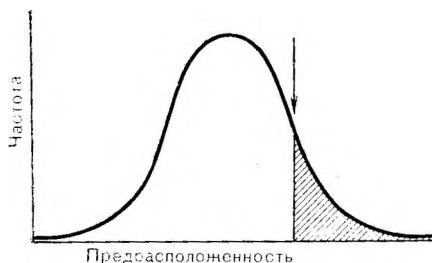


Рис. 17. Модель полигенного (мультифакторального) наследования, предполагающая существование порога, выше которого проявляется аномалия. Родители больного ребенка имеют большую предрасположенность (т. е. стоят ближе к порогу), чем большинство лиц в популяции [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press. 1976, p. 43. Печатается с разрешения]. Стрелкой указан порог.

быть результатом действия большого числа аллелей одного локуса, на который оказывают влияние факторы внешней среды. Если внешнесредовые и генетические факторы участвуют в формировании признака, большинство генетиков в этом случае говорят о **мультифакторальном наследовании**. Таким образом, непрерывная вариация может являться результатом действия: 1) более чем одного гена; 2) более двух аллелей одного локуса или 3) одного гена совместно с факторами внешней среды (мультифакторальность). Полигенное и мультифакторальное наследование обычно неразличимо, хотя теоретически это можно сделать при сопоставлении моно- и дизиготных близнецов.

Полигенная или мультифакторальная модель наследования может объяснить наследование непрерывно изменчивых (масса тела, цвет кожи, волос, давление крови, возраст начала менструаций, способность метаболизировать лекарственные средства) нормальных анатомических и физиологических признаков. Однако полигенное наследование не в состоянии объяснить альтернативную изменчивость, при которой популяция состоит из двух дискретных групп: пораженных и непораженных (например, расщелина неба, характеризующаяся незначительной изменчивостью степени проявления дефекта, хотя некоторая изменчивость отмечена для всех признаков). Для объяснения подобной дихотомичности постулируется существование порога, выше которого фенотипически проявляется порок развития (рис. 17) [Fraser, 1976]. Таким образом, фенотипически нормальные родители больного ребенка, по-видимому, находятся ближе к порогу, чем большинство индивидов в популяции. Предрасположенность к развитию порока может проявляться уже в эмбриональном периоде. Если эмбрион развивается слишком медленно, некоторые существенные этапы эмбриогенеза могут не завершаться, приводя к аномалиям развития. Например, если небные пластинки достигают срединной линии в соответствующее время, они сливаются, образуя вторичное небо. Если к этому сроку небные пластинки не достигают срединной линии, то их слияния не происходит, что приводит к расщелине неба. Наследственный фактор (предрасположенность)

может, таким образом, определять темпы роста с развитием либо отсутствием аномалии в будущем. Очевидно, что и другие факторы — размер нижней челюсти и языка — также влияют на процесс слияния небных пластинок.

У человека предположение о полигенном или мультифакторном наследовании признака, проявляющегося только по достижении определенного порога, возникает из следующих результатов эмпирических статистических наблюдений:

— заболевание, частота которого обычно составляет 1 или 2 на 1000 рожденных и обычно вовлекает в процесс одну органную систему;

— после рождения одного пораженного ребенка повторный риск для последующих sibсов обычно колеблется от 2 до 5% в зависимости от вида аномалии; после двух пораженных sibсов риск увеличивается, но не достигает 25% (как при рецессивном наследовании) или 50% (как при доминантном);

— при более частой встречаемости заболевания у индивидов одного пола риск для родственников выше, если пробанд принадлежит к менее часто поражаемому полу. Например, пилорогенез чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Таким образом, повторный риск для следующего ребенка будет выше, если пробанд женского пола;

— чем тяжелее аномалия, тем выше повторный риск. Например, при двусторонней расщелине губы и неба повторный риск выше, чем при односторонней;

— конкордантность (частота одного и того же заболевания у обоих близнецов) выше для монозиготных, чем для дизиготных близнецов, хотя монозиготные близнецы могут быть и дискордантными;

— с уменьшением степени родства повторный риск для родственников снижается более резко, чем при аутосомно-доминантных заболеваниях;

— после рождения одного больного ребенка вероятность для следующего sibса быть пораженным составляет примерно: \sqrt{x} , где x — популяционная частота заболевания [Edwards, 1960]; такие же оценки следует использовать при консультировании врожденных пороков сердца [Nora et al., 1970a].

В отношении человека почти невозможно доказать, что конкретный признак имеет полигенную, а не мультифакториальную этнологию. Более того, медицинские генетики часто свободно используют термин «полигенный» для обозначения любого признака со сложным характером наследования. В настоящей книге часто будет использоваться концепция полигенного и мультифакториального наследования, однако авторы полностью осознают, что не все генетические сложности уже преодолены.

Необходимо более подробно остановиться на наследуемости, понятии, предложенном для использования в генетике растений и животных, для которых известны структура скрещиваний и внешнесредовые условия. Часто применяемый в контексте поли-

генного наследования термин «наследуемость» относится к той части изменчивости признака, которая обусловлена аддитивной генетической изменчивостью, т. е. степенью генетического контроля независимо от доминантности или эпистаза. (Доминантность — явление взаимодействия аллелей одного генетического локуса. Эпистаз — взаимодействие аллелей различных локусов). Доминантность и эпистаз — характеристики, не передающиеся по наследству, а возникающие в каждом последующем поколении заново. Таким образом, они не включаются в наследуемость (h^2), которая отражает только генетически контролируемую часть изменчивости признака и может передаваться из поколения в поколение. Понятие « h^2 » используется при селекции животных и растений для получения желаемых признаков. Оценку наследуемости также часто используют в генетических исследованиях человека при близнецовом анализе непрерывных (количественных) признаков (например, рост, давление крови). Однако применительно к популяции человека, в которой не контролируются ни структура браков, ни влияния среды, оценка наследуемости может быть только приближительной. Весьма близким понятием, используемым в близнецовых исследованиях человека, является степень **генетической детерминации**. Это понятие шире, чем наследуемость, так как включает в себя такие генетические компоненты, как доминирование и эпистаз. Действительно, сложные (не аддитивные) генетические взаимодействия (доминирование и эпистаз) затрудняют анализ генотипа по фенотипу количественного признака. Результаты этих взаимодействий у человека, как правило, учитываются в близнецовых исследованиях; следовательно, оценки генетической компоненты не эквивалентны наследуемой компоненте, определенной как h^2 (доля аддитивной генетической вариации). Однако такие оценки часто интерпретируют как «наследуемость». Полагая, что средовые воздействия в отношении двух типов близнецов одинаковы, а взаимодействие генотипа и среды отсутствует, степень генетической детерминации часто оценивают как

$$H = \frac{V_{DZ} - V_{MZ}}{V_{DZ}}$$

где V — вариация различий между близнецовыми парами по анализируемому признаку, DZ — дизиготные (ДЗ), MZ — монозиготные близнецы (МЗ). Однако для непосредственных расчетов не следует применять приведенную формулу, поскольку данная оценка не имеет строгой генетической интерпретации. Известны приемлемые формулы расчета наследуемости и коэффициента генетической детерминации количественных (непрерывных) признаков, которые учитывают результаты изменения различий между монозиготными (МЗ) и дизиготными (ДЗ) парами близнецов [см. Cavalli-Storza, Bodmer, 1971; Vogel, Motulsky, 1979]. Если генетическая компонента для изучаемого признака существ-

вует, то следовало бы ожидать, что МЗ близнецовые пары отличаются в среднем меньше, чем ДЗ пары. Значение признака у ДЗ близнецов обусловлено как генетическими, так и средовыми влияниями, в то время как изменчивость среди МЗ близнецов обусловлена только средовыми. Следовательно, вычитание V_{Mz} теоретически должно приводить к оценке степени генетической изменчивости относительно всей изменчивости (V_{Dz}). Интерпретация этих оценок наследуемости («генетическая детерминация») связана со многими допущениями, в том числе с: 1) общими средовыми влияниями у МЗ и ДЗ близнецов и 2) отсутствием взаимодействия генотип — среда. Однако оба этих допущения, вероятно, несостоятельны. Более того, если оценка проведена корректно, наследуемость не постоянная величина даже для экспериментальных популяций и может изменяться в зависимости от возраста, пола, генетических и средовых условий. Другими словами, оценки наследуемости неодинаковы для одного и того же признака в различных популяциях или в одной и той же популяции, но в разное время, что хорошо известно в отношении растений и животных [Falconer, 1960]. Таким образом, абсолютное значение оценки наследуемости для популяции человека не должно быть слишком жестким. Тем не менее соответствующие значения наследуемости для различных признаков или заболеваний могут указывать на условия, знать которые полезно для того, чтобы проводить генетические исследования другими методами.

МЕНДЕЛЕВСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКЦИЮ

Замечательна та быстрота и интенсивность, с которой развивающаяся медицинская генетика оказывает влияние на акушерство и гинекологию. Это находит свое отражение и в увеличении числа генетически детерминированных заболеваний, открытых за последние два десятилетия. В табл. 9 представлены «новые» при-

Т а б л и ц а 9. Менделирующие признаки у человека ¹

Тип наследования	Годы					
	1959	1966	1968	1971	1975	1978
Аутосомно-доминантный	285	837	793	943	1218	1489
Аутосомно-рецессивный	89	531	629	783	947	1117
X-сцепленный	38	119	123	150	171	205
Всего . . .	412	1487	1545	1876	2336	2811

По McKusick V. A. Mendelian Inheritance in Man. Ed. 5.—Baltimore: Johns Hopkins Press, 1978.

¹ Примерно в половине приведенных случаев менделевское наследование считается доказанным, в остальных оно наиболее вероятно.

знаки, которые, как полагают, наследуются у человека по законам Менделя. Представленные данные, полученные в результате совместных усилий научных лабораторий и клиницистов, свидетельствуют о 7-кратном увеличении числа наследственных форм, описанных за последние 20 лет. Невозможно в одной главе рассмотреть все менделирующие признаки и описать их влияние на репродукцию. Скромная задача авторов заключается в том, чтобы обсудить наиболее распространенные известные и понимаемые менделирующие признаки, вызывающие болезненные состояния, которые могут влиять на репродукцию. Более детальный анализ проблемы изложен в публикации Schulman, Simpson (1981).

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Введение

Гемоглобин представляет собой тетрамерный белок, состоящий из 4 глобиновых цепей. У человека описано 6 структурно различающихся типов глобиновых цепей, обозначаемых α , β , γ , δ , ϵ и ζ («альфа», «бета», «гамма», «дельта», «эпсилон» и «дзета» соот-

ответственно) [Bunn, Forget, Rainey, 1977]. Гемоглобины эмбриона, содержащие ϵ - и ζ -цепи, очень быстро по мере развития плода замещаются другими цепями. Две α - и две не α -цепи, объединяясь в целостную структуру, образуют разные гемоглобины.

Синдромы талассемий обозначаются и классифицируются в зависимости от того, синтез какой глобиновой цепи нарушен. Талассемия является количественной формой нарушения синтеза, при этом структура цепи глобина остается неизменной. Различают две основные группы заболевания α - и β -талассемии, при которых нарушен синтез гемоглобина А, состоящего из двух α - и двух β -цепей ($\alpha_2\beta_2$). Эти группы заболеваний имеют разную этиологию. На молекулярном уровне нарушения могут затрагивать различные ступени транскрипции ДНК или трансляции мРНК на пути синтеза глобиновой цепи.

Самой распространенной формой талассемии является α -талассемия, которая обусловлена делецией одного или более структурных генов, кодирующих α -глобин [Ottolenghi et al., 1974]. При гомозиготном состоянии (делеция всех 4 генов) α -цепи не синтезируются, и плод, таким образом, не в состоянии синтезировать ни HbF ($\alpha_2\gamma_2$), ни какой-либо иной гемоглобин взрослых [Weatherall, Clegg, Wong, 1970]. Это приводит к развитию водянки плода, часто сочетающейся с поражением сердца, и мертворожденности. Наиболее тяжелой формой α -талассемии, которая еще совместима с постнатальной жизнью, является болезнь HbH (β_4), обусловленная делецией трех α -генов [Kan et al., 1975a]. Аномальные количества HbH и Hb Барта (γ_4) приводят к умеренно выраженной гемолитической анемии. При малой α -талассемии (α -талассемия-1), когда делетированы 2 гена, развивается слабо выраженная гипохромная, микроцитарная анемия, которую необходимо дифференцировать с железodefицитной анемией. Делеция одного гена (α -талассемия-2) не имеет клинических проявлений [Orkin, Nathan, 1976]. Существуют некоторые отличия в этиологии α -талассемии у представителей негроидной расы и европеоидной. Так, у представителей негроидной расы при α -талассемии-1 делетируемые гены находятся в транс- (на гомологичных хромосомах), а не в цис-положении (на той же хромосоме), в результате чего как болезнь HbH, так и α -талассемия в чистом виде встречаются редко [Dozy et al., 1979].

При β -талассемии делеции генов не происходит. Описаны две формы β -талассемии: β^+ -талассемия, при которой наблюдается снижение скорости синтеза глобина, и β^0 -талассемия, при которой синтез β -цепей полностью подавлен [Conconi et al., 1972; Forget et al., 1974; Kan et al., 1975c]. При гомозиготной большой β -талассемии отмечается незначительное образование β -цепей или синтез их вообще не происходит. У плода не развивается тяжелое заболевание в результате того, что у него вырабатываются γ -цепи. Однако сразу после рождения защитное действие γ -цепей прекращается. К возрасту 3 мес у пораженных детей на фоне клинически выраженной анемии развивается гепатомегалия

им необходимо производить переливание крови каждые 3—4 нед. Как правило, больные погибают в возрасте до 30 лет от гемоспидероза миокарда. У больных женского пола, доживших до пубертатного периода, обычно отмечается аменорея и бесплодие [Neches, 1973].

Малая β -талассемия или гетерозиготное состояние по β -талассемии — весьма вариабельное по характеру течения заболевание, причем его тяжесть зависит от степени угнетения продукции β -цепей. Это заболевание может вообще не проявляться клинически и часто диагностируется только после того, как состояние больного не улучшается после повторного введения препаратов железа либо после рождения у него ребенка с гомозиготным заболеванием. Малая β -талассемия часто сопровождается увеличением числа эритроцитов, микроцитозом, гипохромазией, увеличением уровня HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$), содержания сывороточного железа и показателя насыщения железа более 20%.

К настоящему времени описано несколько сотен структурных вариантов α -, β -, γ - и δ -цепей. Наиболее часто измененный аналог отличается от нормального варианта глобиновой цепи замещением только одной аминокислоты. Местоположение замещенной аминокислоты заметно влияет на функциональное состояние молекулы гемоглобина. Если индивид гомозиготен по мутантно измененной β -цепи (например, ген гемоглобина S), все его гемоглобины (после рождения) будут содержать S-глобиновые цепи (β^S) вместо нормальных β^A -цепей. Если же индивид гетерозиготен, то одна β^S -цепь будет объединяться с нормальной β^A -цепью (например, $\alpha_2\beta^A\beta^S$).

Изменения репродуктивной способности

Приблизительно 10% американских негров — гетерозиготные носители гена гемоглобина S; это состояние рассматривают как признак серповидно-клеточности [Motulsky, 1973]. Разные группы исследователей [Whalley et al., 1963, 1964; Pritchard et al., 1973; Blattner, Dar, Nitowsky, 1977] сравнивали исходы беременностей у женщин с нормальным гемоглобином и у женщин с признаком серповидно-клеточности. Оказалось, что оценки частоты спонтанных аборт, низкой массы тела при рождении, токсемии, баллов по шкале Апгар и перинатальной смертности в этих двух группах вполне сопоставимы. Однако беременные с признаком серповидно-клеточности в 2 раза чаще, чем женщины с обычным гемоглобином, страдали инфекциями мочевых путей. И все же эти женщины во время беременности и родов чувствовали себя хорошо. Несмотря на это, при применении анестезии необходима определенная осторожность в отношении обеспечения достаточной оксигенации и предотвращения появления серповидно-клеточных эритроцитов.

У больных, гомозиготных по гену HbS , развивается серповидно-клеточная анемия (СКА), сопровождающаяся тяжелыми

осложнениями, в частности из-за выраженного укорочения продолжительности жизни эритроцитов. Несмотря на довольно низкую смертность среди роженец, которая стала возможна в результате высокого уровня родовспоможения, перинатальная смертность (приблизительно в 28% случаев) и частота рождения детей с массой тела 2500 г и менее (примерно в 45% случаев) остаются высокими [Freeman, Ruth, 1969; Perkins, 1971a; Pritchard et al., 1973]. По-видимому, и частота спонтанных абортс не увеличена. Складывается впечатление, что состояние здоровья женщины перед беременностью является хорошим показателем ее самочувствия во время беременности. Течение СКА во время беременности может осложниться такими клиническими проявлениями, как серповидно-клеточные кризы, инфекции, токсемия [согласно Pritchard et al. (1973), у 33% беременных токсемия связана с СКА], гемосидероз и фолиеводефицитная анемия. Поскольку результаты исследований свидетельствуют о том, что применение оксиптоцина вызывает уменьшение выхода эритроцитов в кровоток из костного мозга, стимуляция родовой деятельности при СКА вряд ли обоснована [Singer et al., 1951; Fraser, Watt, 1964]. Гиповолемия и/или гипоксия, связанные с анестезией, могут приводить к серьезным осложнениям и, таким образом, применение даже местных анестетиков должно проводиться с большой осторожностью.

У женщин, гетерозиготных по двум мутантным генам β -цепи (β^S и β^C), развивается гемоглобиноз SC или болезнь HbSC. Беременные с болезнью HbSC умирают в 4—5% случаев [Golbus, Laros, 1981]. У беременных с HbSC быстро развиваются тяжелые анемические кризы из-за массивного разрушения эритроцитов в селезенке. Клинические проявления при болезни HbSC сходны с проявлениями при СКА, но менее выражены; часты инфекции мочевого тракта (70%), выраженная гематурия (30%), пиелонефрит (21%), легочная инфекция (50%) и токсемия (20%) [McCurdy, 1964]. Больным с HbSC постоянно требуются большие дозы фолиевой кислоты, однако они нуждаются и в приеме препаратов железа, при недостатке которого в рационе может развиться железодефицитная анемия.

Гетерозиготное носительство гемоглобина С (HbAC) не сопровождается клиническими проявлениями и изменением репродуктивной способности. Однако болезнь HbC представляет собой легкую степень гемолитической анемии, протекающую на фоне сниженных показателей гематокрита (25—35%) и постоянного ретикулоцитоза. Не обнаружено связи между беременностью, осложненной болезнью HbC, частотой заболеваемости и смертности.

При гемоглобин-S- β -талассемии больной гетерозиготен как по HbS, так и по β -талассемии. Мутантные гены локализованы в разных гомологичных хромосомах. При наблюдении за исходами 37 беременностей Pritchard (1973) не зарегистрировал ни одного случая смерти роженец; выживаемость плодов составила 91%.

С другой стороны, Laros и Kolstone (1971) сообщали, что из 38 беременных одна умерла (2,6%), а выживаемость плодов составила 81%. Проблемы, возникающие у беременных с S- β -талассемией, весьма сходны с проблемами при HbSC болезнью, а тяжесть клинических проявлений заболевания обычно пропорциональна содержанию HbS.

По-видимому, у женщин с малыми β - и α -талассемией, болезнью HbH роды протекают нормально и рождаются здоровые дети [Alger, Golbus, Laros, 1979].

Для беременной с SCA, HbSC болезнью и HbS- β -талассемией наиболее опасен III триместр беременности, родовой и послеродовой периоды. Теоретически осложнения гемоглобинопатий можно было бы избежать, если бы в критические периоды беременности была возможность замесить значительную часть крови больной свежей эритроцитарной массой. Morrison, Wiser (1976a, 1976b) сообщили о результатах частичного обменного переливания крови у 36 беременных; они отметили развитие гепатита у матерей в двух случаях, в одном из которых гепатит явился причиной гибели ребенка. В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении частоты недоношенности и случаев рождения детей с низкой массой тела у леченых матерей и резком снижении частоты перинатальной смертности.

Гемолитические анемии

В норме продолжительность жизни эритроцитов у человека составляет примерно 120 дней. При гемолитических состояниях время их жизни укорачивается. Наследственные гемолитические анемии могут быть обусловлены либо структурными, либо ферментными дефектами эритроцитов. Самой частой формой наследственной гемолитической анемии является аутосомно-доминантный сфероцитоз, характеризующийся прерывающейся желтухой, спленомегалией, холелитиазом и сфероцитозом эритроцитов периферической крови. В США ежегодно регистрируется более 650 беременных, страдающих наследственным сфероцитозом. Беременность может провоцировать наступление гемолитического криза, который может быть купирован либо заместительной гемотрансфузией [Johnson, McAllister, 1951], либо спленэктомией [McElin, Mussey, Watkins, 1950; Moore, Sherman, Strongin, 1976]. Пренатальная помощь женщинам со сфероцитозом, которым не была проведена спленэктомия, должна заключаться во введении препаратов фолиевой кислоты для усиления продукции эритроцитов и внимательном наблюдении за гемолитическим состоянием больных. При отсутствии выраженных клинических проявлений нелеченой анемии наследственный сфероцитоз не оказывает существенного влияния на пренатальную или неонатальную заболеваемость.

Наследственный эллиптоцитоз представляет собой гемолитическую анемию средней степени, обусловленную аутосомно-домп-

нантным структурным дефектом эритроцитов. Симптомы и признаки заболевания сходны с таковыми при сфероцитозе. Беременность может осложняться гемолизом эритроцитов, тогда как у небеременных какие бы то ни было признаки его отсутствуют.

Только в редких случаях для лечения анемии, вызванной эллиптоцитозом, требуется переливание крови [Weiss, 1963; Wreskenridge, Riggs, 1968].

Наибольшее распространение имеют нарушения ферментных систем, связанных с гексозомонофосфатным шунтом. Поскольку этот путь играет лишь незначительную роль в энергообеспечении клетки, эти нарушения связаны с эпизодическим гемолизом, вторичным по отношению к нарушениям процессов окисления. Самая частая форма дефицита связана с глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой (Г-6-ФД), locus которой находится на X-хромосоме. Беременность, наступившая у женщины с дефицитом Г-6-ФД, сопровождается рядом специфических осложнений. Снижение активности фермента развивается у $\frac{1}{3}$ больных в III триместре беременности [Vergnes, Clerc, 1968], что предрасполагает к гемолитическим эпизодам в это время. Из 180 беременных с недостаточностью Г-6-ФД у 62% показатели гематокрита были ниже 30% [Silverstein et al., 1974]. Часты инфекции мочевого тракта, что обуславливает повышенный риск, поскольку многие лекарственные препараты, широко используемые при лечении инфекций, являются оксидантами. Воздействие на плод с недостаточностью Г-6-ФД при применении матерью оксидативных препаратов может вызвать гемолиз эритроцитов плода, водянку и смерть [Pergins, 1971b; Mentzer, Collier, 1975]. Разумный подход должен состоять в скринировании беременных представительниц негроидной расы (3% из них гетерозиготны по Г-6-ФД-недостаточности) с инфекциями мочевого тракта до применения соответствующих лекарственных препаратов. Дети, рожденные такими женщинами, подвержены риску развития анемии, гипербилирубинемии и ядерной желтухи. Случаи тяжелой желтухи у случайно отобранных новорожденных мальчиков с дефицитом Г-6-ФД составили примерно 5%, однако частота ее повышается до 50%, если у них были слесы, страдающие желтухой [Fessas, Doxiadis, Valaes, 1962].

Формы дефицита эритроцитарных ферментов гликолитического цикла, который обеспечивает до 93% клеточной АТФ [Oski, Neiman, 1972], встречаются реже, но обычно связаны с более тяжелыми проявлениями гемолитического процесса. Дефицит пируваткиназы, аутомомно-рецессивный признак, — самый распространенный дефект гликолитического цикла эритроцитов. Беременность может стимулировать развитие гемолитического криза [Collier, Ashford, 1966; Kendall, Charlow, 1977], и существуют по крайней мере два сообщения о том, что применение пероральных контрацептивов усиливало гемолитический процесс [Nixon, Buchmann, 1967; Kendall, Charlow, 1977]. Усиление гемолиза приво-

дит к развитию тяжелой желтухи новорожденных, что обуславливает необходимость обменного переливания крови.

Варианты других ферментов гликолитического цикла наследуются по аутосомно-рецессивному типу, кроме фосфоглицераткиназы, которая является примером X-сцепленного признака. К настоящему времени отсутствует необходимая информация для обоснованных выводов относительно воздействия дефектов этих ферментов на репродукцию.

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА

Недостаточность плазменных факторов коагуляции

Гемофилия А (дефицит VIII фактора) и гемофилия В (дефицит IX фактора) являются X-сцепленными признаками, которые по своим клиническим проявлениям не отличаются друг от друга и могут быть дифференцированы только с помощью лабораторных методов. В плазме небеременных носительниц гена гемофилии уровень соответствующих факторов в среднем составляет только 50% от уровня их в контрольной группе. Поскольку распределение оценок содержания факторов у носителей соответствует нормальному распределению, у некоторых из них уровень факторов достаточно низкий для проявления клинически выраженного заболевания. Возникающие в этой связи клинические проблемы связаны с умеренной кровоточивостью, развивающейся при хирургических вмешательствах и травмах. Однако известны редкие случаи, когда у женщин обнаруживали развернутую клиническую и лабораторную картину классической гемофилии, неотличимую от проявлений заболевания у мужчин. Механизмы, приводящие к проявлению X-сцепленного заболевания у женщин, включают: 1) гомозиготность по «вредному» гену; 2) гетерозиготность, при которой не функционирует «нормальный» ген, поскольку X-хромосома, несущая его, аномальна по структуре и инактивирована или X-хромосома случайно инактивирована почти во всех клетках, продуцирующих факторы свертывания крови; 3) гемизиготность, связанная с присутствием только одной X-хромосомы.

Гетерозиготные женщины с низким уровнем VIII либо IX фактора должны быть подготовлены к хирургическим процедурам так же, как и мужчины с умеренно выраженной гемофилией. Для беременной, у которой содержание этого фактора не превышает 40% от нормального уровня в III триместре, может потребоваться переливание криопреципитов во время родов или сразу же после них. По-видимому, плод, пораженный гемофилией, не подвергается опасности развития кровотечения. В случае родовой травмы опасность кровотечения велика, однако имеются сообщения о внутричерепных кровотечениях и случаях цефалогематом у новорожденных с гемофилией [Rausen, Diamond, 1961].

Методы выявления гетерозиготного состояния гемофилии были недавно рассмотрены в обзоре Graham (1978). Значительное пе-

прекращение значений уровней факторов у гетерозигот и нормальных гомозигот до последнего времени в значительной мере определяли трудности диагностики состояния носительства. Zimmerman, Ratnoff, Littell (1971) предложили иммунологический тест количественного определения антигена, связанного с фактором VIII, который присутствует в нормальных количествах при гемофилии. При тестировании гетерозигот сравнивают активность свертывающей системы и антигена, так как отношение >1 указывает на продукцию нефункционального VIII фактора. Этот метод позволяет идентифицировать 80—90% гетерозигот по дефициту фактора VIII [Klein et al., 1977]. Тестирование состояния носительства может быть также проведено во время беременности, несмотря на то, что активность фактора VIII существенно повышается, поскольку уровень связанного с фактором VIII антигена, по-видимому, соответственно повышается. Выявление носителей дефицита IX фактора не столь надежно, поскольку у них отмечается широкое варьирование уровня активности этого фактора и значительная гетерогенность уровня антигена IX фактора у больных гемофилией В [Barrow, Bullock, Graham, 1960; Roberts et al., 1968]. К настоящему времени отсутствуют данные по диагностике гетерозиготного состояния дефицита IX фактора у беременных.

Болезнь Виллебранда наследуется как аутосомно-доминантный признак, характеризующийся дефицитом VIII фактора (обуславливает снижение уровня коагулянтной активности и зависимость от VIII фактора антигена) и дефицитом плазменного фактора, необходимого для нормального функционирования тромбоцитов. При болезни Виллебранда обычно поражаются слизистые оболочки и кожа в противоположность глубоким геморрагиям, наблюдаемым при гемофилии. Меноррагия представляет серьезную проблему у женщин с болезнью Виллебранда, однако при этом применение пероральных контрацептивов позволяет во многих случаях осуществлять направленный контроль. Послеродовые кровотечения наблюдаются примерно у 25% рожениц [Noller et al., 1973].

Методом лечения является метод криопреципитации, который может обеспечить коррекцию показателей времени кровотечения и дефицита VIII фактора и резко снизить риск заболевания гепатитом.

В отношении форм дефицита факторов коагуляции отсутствуют четкие данные об их состоянии у беременных. По-видимому, эти формы недостаточности наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготное состояние у женщин клинически не проявляется. У гомозиготных женщин с недостаточностью X, XI или XIII фактора послеродовой период может осложняться кровотечениями [Czapack, 1973; Rizza, 1976]. Недостаточность XIII фактора у беременных приводит к спонтанным абортam из-за тяжелых периодических кровотечений [Fisher, Rikover, Noar, 1966].

Дефекты тромбоцитов

Качественные изменения тромбоцитов проявляются снижением их адгезивности или агрегации. По-видимому, синдром Бернара — Сулье обусловлен отсутствием гликопротеинового комплекса на поверхности тромбоцитов, являющегося рецептором фактора Виллебранда [Nachman, 1977; Phillips, 1977]. Это аутомно-рецессивное заболевание приводит к умеренной либо выраженной кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний, неадекватных полученной травме и меноррагиям. Женщины с этими нарушениями подвержены высокому риску послеродовых маточных кровотечений, что может потребовать переливание тромбоцитной массы.

Тромбастения, вероятно, представляет собой гетерогенную группу нарушений, наследующихся по аутомно-рецессивному типу. Тяжесть кровотечений варьируется, однако обильные маточные кровотечения могут потребовать гормональной регуляции менструаций [Cronberg, Nilsson, 1968; Vinazzar, 1974]. Описаны случаи профузных кровотечений во время родов [Cronberg, Nilsson, 1968]. По акушерским показаниям операция кесарева сечения проводится только после трансфузии тромбоцитной массы [Vinazzar, 1974].

Наследственные тромбоцитопении — редкие заболевания.

Во время беременности опасность развития кровотечений непосредственно связана с числом тромбоцитов; лечение, если появляется в этом необходимость, состоит в переливании тромбоцитной массы. Влияние дефектов тромбоцитов на репродуктивную функцию неизвестно.

БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

Многие дефекты обмена являются причиной преждевременной смерти, отставания умственного развития или снижения репродуктивности. Однако некоторые метаболические нарушения не оказывают выраженного влияния ни на мать, ни на плод (например, дефицит мальтазы, аргининазная ацидурия, галактоземия, болезнь Гоше, болезнь Хартнупа, оксипролинемия, гиперорнитинемия, импгоглицинурия, синдром Мак-Арда и ксантурия) [Lamon et al., 1981]. Наряду с этим описан ряд метаболических нарушений, при которых наблюдается изменение репродуктивной функции у женщины или повреждающее влияние на плод, о которых должны знать гинекологи. Именно этой группе заболеваний посвящен данный раздел.

Фенилкетонурия

Фенилкетонурия (ФКУ) — аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом фермента фенилаланин-гидроксилазы, что приводит к накоплению фенилаланина в организме. В результате этого развиваются умственная отсталость и другие патоло-

гические проявления. Однако гиперфенилаланинемия иногда может быть вызвана иными причинами. Диета с низким содержанием фенилаланина с первых дней жизни предотвращает в большинстве случаев появление неврологических и психических нарушений. Действительно, применение такой диеты в сочетании со скринингом новорожденных на ФКУ, начатом в 60-х годах, позволило многим индивидам с дефицитом фенилаланин-гидроксилазы дожить до зрелого возраста без каких-либо симптомов заболевания.

Для генетически нормальных потомков женщины с ФКУ характерны отставание умственного развития, микроцефалия, врожденные заболевания сердца, внутриутробная задержка роста. Эти нарушения связаны с воздействием на плод высоких концентраций фенилаланина и его метаболитов в сыворотке крови матери. Степень поражений плода, по-видимому, связана с уровнем фенилаланина в крови матери. Уровень фенилаланина, составляющий 200 мг/л или более (уровень, характерный для большинства больных), приводит к развитию умственной отсталости в 92% случаев, микроцефалии в 73%, пороков сердца в 10% и внутриутробной задержке роста в 40% случаев [Hansen, 1978; Mabry, 1978; Lenke, Levy, 1979].

Для предупреждения влияния ФКУ матери на плод пораженным женщинам до зачатия или в ранние сроки беременности назначают диету с ограниченным содержанием фенилаланина. По такому методу была проведена профилактика ФКУ у 34 беременных, однако результаты оказались разноречивыми [Lenke, Levy, 1979]. Первая проблема заключалась в том, что лечение, начатое после зачатия, не предотвращало развития микроцефалии и пороков сердца. Из 11 беременных, которым терапия была начата в I триместре, у 3 родились дети с микроцефалией и у 4 с пороками сердца, несовместимыми с жизнью. Из 16 беременных, которым лечение начали проводить во II триместре, у 9 дети родились с микроцефалией, а у 2 — с пороками сердца. Даже из 3 женщин, которых начали лечить еще до зачатия, у одной ребенок родился с пограничной микроцефалией. Вторая проблема заключается в том, что влияние на плод невозможно точно предсказать на основании концентрации фенилаланина в крови леченой матери. Учитывая небольшое число обследованных, сделать окончательное заключение не представляется возможным. Для того чтобы обеспечить эффективность профилактических мер, необходимо провести добрачный скрининг мочи на выявление пораженных женщин, у которых отсутствуют явные клинические проявления заболевания.

Гомоцистинурия

Гомоцистинурия — аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит дефицит фермента печени цистатиопинсинтетазы. Клинические проявления включают в себя подвывих хрусталика,

отставание умственного развития, аномалии скелета и тромбозы сосудов. Одна из форм гомоцистинурии корригируется большими дозами пиридоксина (витамина B₆). Lamon и соавт. (1981) сообщили о 38 беременностях у 14 женщин с гомоцистинурией. Из 20 16 беременностей у нелеченых женщин закончились выкидышами, одна — медицинским абортом, одна — рождением мертвого ребенка с гидроцефалией, и две беременности закончились рождением здоровых детей. Из 17 беременностей у женщины с гомоцистинурией, которая коррегировалась пиридоксином, 15 закончились рождением здоровых детей, в одном случае у ребенка было поражение мозга, не связанное с гомоцистинурией, и в одном случае родился ребенок с трисомией 21. У женщины, чувствительной к лечению пиридоксином и припивавшей антикоагулянты и фолиевую кислоту, родился здоровый ребенок. Если гомоцистинурией страдали мужчины, у их детей отсутствовали какие-либо аномалии [McKusick, Hall, Char, 1974; Brenton et al., 1977].

Гистидинемия

Гистидинемия — наследственный дефицит фермента гистидазы. Тип наследования аутосомно-рецессивный. До сих пор нет единого мнения о том, с какими симптомами связана гистидинемия и необходимо ли лечение. Известно, что 9 детей, родившихся от 6 матерей с гистидинемией, были здоровыми [Lamon et al., 1981], однако, по сообщению Lyon, Gardner и Veale (1974), у 4 из 5 детей, родившихся от женщины с гистидинемией, отмечалось снижение IQs. Требуется дальнейшее накопление данных для того, чтобы прийти к какому-то определенному заключению о влиянии гистидинемии на плод.

Дефицит галактокиназы

Аутосомно-рецессивное состояние, единственным клиническим проявлением которого является катаракта. Harley и соавт. (1974) предположили, что частичный дефицит галактокиназы у матери оказывает влияние на формирование катаракты у плода. Если это действительно так, то при беременности следует ограничивать потребление молока.

Болезнь Рефсума [болезнь накопления фитиновой кислоты]

Это аутосомно-рецессивное заболевание проявляется почной слепотой, пигментным ретинитом, полиневритом, атаксией, глухотой вследствие неврита слухового нерва, изменениями на ЭЭГ и ихтиозом. Резкое усиление проявления симптоматики во время беременности описано Steinberg (1978), однако отсутствуют доказательства, что это патологическое состояние у матери влияет на плод. Эффективность диеты с низким содержанием фитола пока не установлена.

Порфирия

Известно 6 форм порфирии, 5 из которых наследуются как ауто-сомно-доминантный и одна как ауто-сомно-рецессивный признак. Наиболее распространенной формой, характеризующейся периодическими острыми приступами, является острая интермиттирующая порфирия. Химические и симптоматические проявления обострения болезни связывают с гормональными изменениями, возникающими в период беременности [Lamson et al., 1981]. Масса тела новорожденных от женщины, перенесших острый приступ порфирии в течение беременности, значительно ниже массы тела детей, родившихся у женщин, у которых в течение беременности отсутствовали симптомы заболевания [Brodie et al., 1977].

Гепатолентикулярная дегенерация

Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона) — ауто-сомно-рецессивное состояние, для которого характерны дисфункция нервной системы, заболевание печени и пигментное кольцо Кайзера — Флейшера на радужной оболочке. Главным звеном в патогенезе заболевания является нарушение синтеза белка церулоплазмينا, транспортирующего медь, вследствие чего увеличивается концентрация меди в крови и моче. У леченых женщин с клиническими проявлениями заболевания отмечается тенденция к недопавиванию беременности [Walshe, 1977], а у женщин без явных симптомов — к спонтанным абортam [Klee, 1979]. Отложение меди в пораженных органах может быть уменьшено путем применения хелирующих препаратов, лучшим из которых является пеницилламин. Помимо профилактического действия при бессимптомном течении заболевания и лечебного эффекта у больных женщин, пеницилламин способствует нормальному протеканию беременности. Описано более 50 беременностей, когда пораженные женщины получали пеницилламин в течение по крайней мере некоторого периода беременности [Schienberg, Sternlieb, 1975; Mareck, Graf, 1976; Walshe, 1977]. Все родившиеся дети были здоровы. Однако двое детей, которые in utero подверглись воздействию пеницилламина, назначенному беременной по поводу цистинурии или ревматоидного артрита, родились с дряблой кожей и необычным лицом и вскоре после рождения погибли в результате внутрибрюшной катастрофы [Mjølnerod et al., 1974; Solomon et al., 1977]. Возможно, что при гепатолентикулярной дегенерации избыток меди в крови матеря абсорбирует пеницилламин и, таким образом, защищает плод.

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдромы гипогонадизма

Синдром Лоренса — Муна — Бидля наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу и характеризуется пигментным ретинитом, отсталостью умственного развития, ожирением, спидактилией и ги-

погопадиизмом у $\frac{3}{4}$ пораженных мужчин и половины пораженных женщин [Rimoin, Shimke, 1971]. Это заболевание часто относят к группе нарушений гипоталамо-гипофизарной системы из-за ожирения, гипопадиизма и иногда несахарного диабета. Однако этиология синдрома неясна. У большого числа женщин с этим синдромом рождаются здоровые дети, и поскольку это аутосомно-рецессивное заболевание, риск для потомства не повышен, если только отец не является гетерозиготным носителем.

Синдром Прадера — Вилли обычно встречается спорадически, но наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся ожирением с детского возраста, мышечной гипотонией, развивающейся внутриутробно, и слабоумием. У пораженных лиц мужского пола наблюдается гипоплазия полового члена и позднее половое развитие, а у пораженных женщин часты нарушения менструального цикла. У них может наступать беременность, но каких-либо специфических осложнений при ней не ожидается.

Синдром Нуна наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание характеризуется низким ростом, птозом, микрогнатией, аномалиями прикуса, гипергелоризмом, стенозом легочной артерии, аномалиями скелета, отсталостью умственного развития и различной степенью гипопадиизма. У пораженных мужчин чаще всего отмечается крипторхизм, задержка полового развития и гипопадиизм; у пораженных женщин иногда встречается первичная аменорея [Saez et al., 1974]. Большинство осложнений у беременных с синдромом Нуна связаны с поражением сердца, но чаще всего — со стенозом легочной артерии.

Болезни адреналовой системы

Врожденная гиперплазия надпочечных желез представляет собой группу аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний, обусловленных ферментным блоком различных этапов биосинтеза стероидов. У девочек может наблюдаться маскулинизация наружных половых органов, что приводит к развитию женского псевдогермафродитизма (см. главу 10). Поскольку внутренние половые органы остаются в норме, репродуктивная функция, как правило, сохраняется после соответствующей заместительной терапии. Лечение кортизолом или его аналогами подавляет синтез аномальных стероидов и ликвидирует дефицит кортизола. При сольтеряющей форме врожденной гиперплазии надпочечных желез необходимо применение минералокортикоидов, таких как дезоксикортикостерон (ДОК) или 9- α -фторгидрокортизон. Описано большое число случаев нормально протекавшей беременности у леченых женщин с вирилизирующей формой адреногенитального синдрома [Bongiovanni, 1978]. Однако необходимо внимательное наблюдение за поворожденными с целью раннего выявления признаков недостаточности функции надпочечников как результата хронической внутриутробной супрессии ее. Вероятность рождения больного ребенка у больной женщины невелика (примерно 1/300).

в связи с тем, что низка вероятность брака между двумя гетерозиготными носителями (1/150). Идентификация гетерозиготного носительства еще несовершенна, хотя в некоторых случаях она осуществима путем измерения содержания 17-гидроксипрогестерона в сыворотке после стимуляции АКГГ [Lee, Careis, 1975] или с помощью изучения сцепления с гаплотипом HbA-B [Levine et al., 1978].

Синдром adrenokortikoidnoy nedostatochnosti, gipoparatiroza i monilnaza наследуется по аутосомно-рецессивному типу [Spinner et al., 1969]. У больших женщин может наблюдаться недостаточность функции яичников [Golonka, Goodman, 1968; Schachner, 1974]. При адrenaловой и параитроидной недостаточности необходима коррекция этого состояния. Гипопаратироз у матери вызывает гипокальциемию, а снижение уровня кальция в свою очередь обуславливает паратиреоидную гиперплазию с последующим вымыванием солей кальция из костей скелета плода. Лечение матери препаратами кальция и витамина D предотвращает развитие указанных симптомов у плода.

Забoлевания щитовидной и паращитовидных желез

Многие нарушения биосинтеза тироксина наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Лечение тиреоидином возмещает недостаток гормона и подавляет развитие зоба. При правильном лечении беременность у женщины с гипотирозом протекает без осложнений.

Гиперпаратироз встречается спорадически, однако наследуется как аутосомно-доминантный признак [Cutler, Reiss, Ackerman, 1964; Graber, Jacobs, 1968]. При семейных формах заболевания чаще, чем при спорадических, в процесс вовлекаются многие железы. В период беременности гиперкальциемия у матери и вторичная гиперкальциемия у плода подавляют функцию паращитовидных желез [Rasmussen, 1974]. R. E. Johnstone, Kreindler, R. E. Johnstone (1972) сообщили, что гипоплазия паращитовидных желез у плода приводит к судорогам новорожденного и иногда к смерти его; те же авторы отмечают увеличение случаев спонтанных абортoв и мертворождений у женщин, страдающих гиперпаратирозом. Потенциальную опасность представляют собой гиперпаратиреоидный кризис, который может развиться у женщины сразу после родов [Schenker, Kallmer, 1965]. Уровень материнской заболеваемости и смертности, а также плода и новорожденных указывает на то, что беременные должны быть оперированы по поводу паратироза при его диагностике.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Поликистоз почек

Поликистоз почек взрослых — аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся обычно на 3-м или 4-м десятилетии жизни. Это заболевание занимает 3-е место среди причин почечной недо-

статочности в США [Advisory Committee to the Renal Transplant Registry, 1973]. Обычно увеличение размеров почек обнаруживаются еще до развития гипертензии, гематурии и пиелонефрита. Лучшим методом диагностики бессимптомного периода заболевания является ультрасонография (или ультразвуковое исследование).

На большой выборке беременных со взрослой формой поликистоза почек было показано, что исход беременности зависит от тяжести заболевания [Landesman, Scherr, 1956]. Частота осложнений беременности при отсутствии клинических проявлений заболевания не увеличена; при почечной гипертензии, но без нарушения функции почек, увеличена как заболеваемость матерей, так и частота гибели плодов; у одной женщины с почечной недостаточностью беременность закончилась рождением мертвого плода. Все сказанное наводит на мысль о том, что для женщины, подверженной риску наследственного поликистоза почек, желательно возможно ранняя беременность.

Наследственный нефрит

Наследственный гломерулонефрит — аутосомно-доминантное заболевание с вариабельной пенетрантностью. Сочетание с двусторонней глухотой в результате поражения VIII пары черепных нервов носит название синдрома Альпорта. У мужчин заболевание протекает значительно тяжелее. При беременности возможно обострение нефрита с развитием преэклампсии или нефротического синдрома.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СКЕЛЕТА

Синдром Элерса — Данлоса

Синдром Элерса — Данлоса объединяет по крайней мере 8 специфических типов нарушений. Классический I тип наследуется как аутосомно-доминантный признак и характеризуется повышенной растяжимостью кожи, гиперподвижностью суставов, хрупкостью тканей и геморрагическим диатезом. Во время беременности у больных женщин могут появляться кровоподтеки [Samuel, Schwartz, Meister, 1953], грыжи или варикозное расширение вен [Beighton, 1970], а также разрывы крупных сосудов [McKusick, 1972]. В родах возможны расхождение костей лопного сочленения [Beighton, 1970] и тяжелые послеродовые кровотечения [Stoddard, Myers, 1968]. Раны после эпизиотомии и лапаротомии (в том числе после операции кесарева сечения) заживают медленно и, несмотря на эпизиотомию, могут развиваться перинеальные гематомы. Предполагается, что при хирургических вмешательствах у женщин при этом синдроме следует использовать метод «задержанных швов» и не снимать их по крайней мере в течение 14 дней, чтобы избежать расхождения краев раны.

Наиболее частым осложнением являются преждевременные и стремительные роды вследствие слабости соединительной ткани шейки матки. Если поражен и плод, то в патологический процесс могут вовлекаться и плодные оболочки; преждевременный разрыв плодных оболочек часто происходит на 32—36-й неделе беременности [Kanof, 1952; Mories, 1954; Varabas, 1966]. У пораженных детей, помимо гиперэластичности кожи, может развиваться врожденный вывих бедра. У поворожденных можно даже ошибочно диагностировать неврологические заболевания (из-за общей гипотонии) или болезни свертывающей системы крови [McKusick, 1972].

У женщин с I типом синдрома Элерса — Данлоса часто наблюдаются гинекологические осложнения. Менопращия может быть следствием геморрагического диатеза. Опущение матки и мочевого пузыря или абдоминальные грыжи связаны с аномалией соединительной ткани.

В отношении других типов синдрома еще не накоплено достаточно данных для того, чтобы сделать окончательные выводы об их влиянии на репродукцию. Синдром Элерса — Данлоса IV типа, характеризующийся большей склонностью к кровотечениям и разрывам сосудов, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Сообщается о случаях менопращии у больных женщиной, а возможность повреждения сосудов во время беременности требует особого внимания к ним.

Синдром Марфана

Синдром Марфана — аутосомно-доминантное заболевание, для которого характерны аномалии скелета различной степени, глаз и сердечно-сосудистой системы [McKusick, 1972]. Нередко развивается аневризма аорты как следствие кистозного медиального некроза, и в 50% случаев она встречается в период беременности у больных женщиной в возрасте до 40 лет [Mandel, Evans, Walford, 1954]. Наиболее вероятно, что разрыв аневризмы происходит в III триместре беременности и реже в родовой и послеродовой периоды [Pedowitz, Perell, 1957]. Замена аортального клапана успешно проводится во время беременности [Donaldson, de Alvarez, 1965]. При вовлечении в процесс аортальных клапанов или дилатации аорты еще до наступления беременности во время беременности умирают 10—20% женщин, в то время как смертность женщины, у которых не поражена аорта, составляет менее 5% [Pedowitz, Perell, 1957; Tricomi, 1965; Sutinen, Piironen, 1971; McKusick, 1972]. Во время беременности повышается частота разрыва селезеночной артерии [Schnitker, Bayer, 1944; Sheehan, Falkiner, 1948]. Кроме того, у женщины с выраженным сколиозом респираторные нарушения могут осложнять течение беременности. У них увеличивается частота развития грыж, при хирургическом лечении которых необходимо позднее снимать швы.

Пораженных девочек было предложено лечить эстрогенами с целью ускорения оксификации эпифизов для уменьшения роста [Skovby, McKusick, 1977]. Это оказалось эффективным, но требует внимательного контроля за развитием сколиоза, который может проявиться в период усиленного роста. Должны обсуждаться теоретические вопросы о взаимосвязи лечения эстрогенами и кистозного медиального некроза; относительным противопоказанием может быть длительное использование контрацептивов.

Несовершенный остеогенез

Известно по крайней мере 4 типа несовершенного остеогенеза [Sillence, Senn, Danks, 1979], для которых типичны остеопороз и переломы длинных костей даже при минимальных травмах. Тип I — аутосомно-доминантная форма, при которой обращают на себя внимание голубые склеры; тип II — летальная аутосомно-рецессивная форма; тип III — аутосомно-рецессивная форма, для которой характерны белые склеры и прогрессирующие деформации; тип IV — аутосомно-доминантное заболевание, при котором склеры остаются белыми и отмечается различная степень ломкости костей. Экспрессивность аутосомно-доминантных форм может сильно варьировать среди членов одной семьи.

Осложнения беременности включают в себя нарастающие дыхательные нарушения, особенно у женщин малого роста и страдающих кифосколиозом, несоответствие размеров ее таза и головы плода вследствие перенесенных переломов костей таза, разрывы матки и расхождение костей лонного сочленения [Young, Gorstein, 1968; Sengupta et al., 1977]. Общая анестезия связана с повышенным риском злокачественной гипертермии у пораженных индивидов [Solomons, Myers, 1974], а спинальная или эпидуральная анестезия может привести к перелому остеопорозного позвончика. В последнем триместре беременности рекомендуется рентгенография плода для диагностики у него сросшихся переломов. В таких случаях показано проведение операции кесарева сечения, чтобы избежать травмы плода в родах. Применение щипцов противопоказано, так как кости черепа могут ломаться и вызывать внутричерепное кровоизлияние.

Ахондроплазия

Ахондроплазия, самая распространенная форма карликовости с короткими конечностями, наследуется по аутосомно-доминантному типу. В 75—80% случаев встречаются новые мутации [Murdoch et al., 1970]. Наиболее частыми гистологическими осложнениями являются рано наступающие менструации, лейомиоматоз матки, увеличенные молочные железы и ранняя менопауза. При беременности возможны резкое уменьшение подвижности вследствие неуклюжести, глюкозурия и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (из-за малого объема грудной клетки). Все женщины с ахондроплазией должны подвергаться опе-

рации кесарева сечения из-за деформированного таза при общей анестезии, поскольку спинальный степоз затрудняет применение проводниковой анестезии.

Другие синдромы низкого роста

Ряд других хондродистрофий совместимы с беременностью. Асфиктическая торакальная дистрофия может осложниться кистозно-тубулярной дисплазией почек или гломерулосклерозом и требует внимательного контроля за состоянием функции почек во время беременности. Только незначительное число женщин с дисстрофической дисплазией имеют здоровых детей. Хондрэктодермальная дисплазия (синдром Эллиса — Ван-Кревельда) часто связана с осложнениями со стороны сердца и требует соответствующего контроля и назначения антибиотиков с целью профилактики таких осложнений. У женщины с дисплазией Кнеста беременность протекает нормально. Синдром Моркно (врожденная спондилоэпифизарная дисплазия) может быть связан с отслойкой сетчатки, что необходимо учитывать во время беременности. При этом заболевании одонтоидная гипоплазия представляет большую опасность при проведении манипуляций, связанных с наркозом. У многих женщин с точечной хондродисплазией (синдром Конради — Хюперманна) роды проходили без осложнений. При синдроме гипоплазии хрящей и волос короткое туловище может явиться причиной серьезных осложнений со стороны сердца и дыхательной системы у беременных, в результате чего необходимо периодически проверять у них состояние этих систем.

Можно сформулировать некоторые общие положения в отношении беременности у женщины с хондродистрофиями: 1) при несоответствии размеров таза матери и головы плода, как правило, следует производить операцию кесарева сечения и тем самым избавить женщину от мучительных родов; 2) общая анестезия должна проводиться с особым вниманием из-за одонтоидной гипоплазии с вторичной нестабильностью шейных позвонков C_1 и C_2 ; 3) при общей анестезии возможен подвывих шейных позвонков C_1 на C_2 ; к сожалению, проводниковая анестезия также затруднена из-за нарушения конфигурации позвоночника; 4) встречающиеся осложнения со стороны сердца, дыхательной системы являются следствием малого объема грудной клетки. Несмотря на эти осложнения, большинство женщин с хондродистрофиями все же хорошо переносят беременность. Контрацептивные средства они могут применять так же, как здоровые женщины.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Миотоническая дистрофия

Миотоническая дистрофия — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся медленно прогрессирующей дегенерацией нервной системы с вторичной мышечной атрофией, миотонией,

катарактой, ранним облысением, гипогонадизмом и отставанием в умственном развитии. У больных мужчин часто наблюдается атрофия яичек, а больные лица обоего пола, по-видимому, страдают снижением репродуктивной функции [Bundey, Carter, 1970; Bundey, 1974]. Беременность приводит к нарастающей мышечной слабости и миотонии примерно у $\frac{2}{3}$ больных женщин, обычно во второй половине ее [Hilliard et al., 1977]. Состояние большинства больных сразу же после родов улучшается, что привело к предположению о том, что ухудшение состояния больных женщин во время беременности связано с действием прогестерона. Предполагается, что вовлечение в процесс гладкой мускулатуры при миотонической дистрофии приводит к слабости мускулатуры матки почти у половины больных женщин [Hilliard et al., 1977]. Многоводие встречается у половины беременных, страдающих этим заболеванием, и миотоническая дистрофия должна рассматриваться как редкая причина повторного многоводия [Pearse, Howeler, 1979].

У больных детей, рожденных от больных матерей, могут быть более тяжелые нарушения, чем у детей, рожденных от больных отцов [Harper, Dyken, 1972]. Предполагается, что это происходит вследствие воздействия на плод внутриутробной среды больной матери. Дети, не наследующие мутантный ген от матери, не проявляют симптомов заболевания. У пораженных детей может развиваться тугоподвижность суставов, гипотония и отставание умственного развития. Примерно половина детей рождалась мертвыми либо умирали в период новорожденности от дыхательной недостаточности [Hilliard et al., 1977]. Больные женщины должны находиться под наблюдением в специализированных центрах, а неонатологи должны присутствовать во время родов.

Нейрофиброматоз

Нейрофиброматоз (синдром Реклингхаузера) — аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся гиперпигментацией участков кожи и мягкими опухолями периферических нервов. Наиболее тяжелыми осложнениями являются сколиоз, феохромотоз, глиома зрительного нерва, злокачественное перерождение опухолей нервов, судороги и отсталость умственного развития. Описаны прогрессирование пигментации кожи и опухолей нервов при беременности и регрессия этих признаков после родов [Swapp, Main, 1973; Ansari, Nagamani, 1976]. Это предполагает, что применение оральных контрацептивов больными женщинами должно проводиться с большой осторожностью и при самом тщательном наблюдении за ними. Существуют указания на то, что у детей, родившихся от больных матерей, развиваются более тяжелые осложнения нейрофиброматоза, чем у детей, родившихся от больных отцов или в случаях, представляющих собой новую мутацию [Miller, Hall, 1978].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ

Врожденные пороки сердца могут быть обусловлены мультифакториальной этиологией (90%), хромосомными аномалиями (5%), мутацией одного гена (3%) или действием средовых факторов, таких как инфекция или лекарственные препараты [J. Noga, A. Noga, 1978]. Врожденные пороки сердца являются причиной смерти примерно 1% беременных [Kahler, 1975] и примерно 1% матерей [Sorlsand et al., 1963; Hibbard, 1975]. При анализе исходов 1135 беременностей у 490 женщин с врожденными пороками сердца гибель плодов составила 19% [Kahler, 1975].

Таблица 10. Менделирующие синдромы с поражением сердечно-сосудистой системы¹

Аутосомно-доминантные

Черепно-лицевой дизостоз
Синдром Элерса—Данлоса
Синдром Холта—Орама
Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (ИГСС)
Синдром Марфана
Синдром множественных лентиго
Нейрофиброматоз
Синдром Нуван
Несовершенный остеогенез
Синдром Тричера—Коллинза
Туберозный склероз
Фибрилляция желудочков с удлинением интервала QT
Синдром Ваарденбурга

Аутосомно-рецессивные

Акроцефалополисиндактилия (синдром Карпентера)
Кардиоаудиторный синдром
Хондродистрофия кальцифицирующая врожденная (синдром Конради)
Хондроктодермальная дисплазия (синдром Эллиса—ван-Кревельда)
Синдром Коккейна
Синдром Картагенера
Синдром Лоренса—Муна—Бидля
Синдром укорочения конечностей и ихтиоза
Синдром Меккеля—Грубера
Муколипидоз III (псевдо-Гурлер синдром)
Мукополисахаридоз IV (синдром Моркио)
Мукополисахаридоз VI (синдром Марото—Лами)
Псевдоталидомидный синдром (синдром Робертса)
Псевдоксаптома эластическая
Синдром Рефсума
Синдром Смита—Лемли—Опитца
Синдром тромбоцитопении — отсутствие лучевой кости

X-сцепленные

Синдром Аазе
Мышечная дистрофия Дюшенна
Синдром Элерса—Данлоса, V тип
Фокальная дермальная гипоплазия (синдром Гольтца)
Мукополисахаридоз II (синдром Хантера)

¹ Подробно см. McKusick (1978).

Большинство генных мутаций, вызывающих развитие пороков сердца, обладают плеiotропным действием и обуславливают развитие известных синдромов. В табл. 10 приведены менделирующие заболевания, при которых пороки сердца являются частью синдрома. Известно незначительное число изолированных пороков сердца, наследование которых подчиняется менделевским законам, в том числе аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные нарушения проводящей системы сердца, аутосомно-рецессивный синдром гипоплазии левого сердца и X-сцепленная недостаточность митрального и аортального клапанов. Чаще всего встречается аутосомно-доминантный идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз. Несмотря на то что при беременности у женщины с ИГСС симптомы заболевания усиливаются вследствие увеличения кровотока, при правильном ведении беременность может быть сохранена [Turner, Oakley, Dixon, 1968; Kolibash, Ruiz, Lewis, 1975; Datta et al., 1978]. Плод подвержен риску не только ИГСС, но и внутриутробной задержки развития и неонатальной брадикардии и гипогликемии, связанной с приемом матерью пропранолола (анаприлин).

В настоящее время ведется разработка методов и приемов пренатальной диагностики врожденных пороков сердца. Пренатально уже были диагностированы несколько случаев врожденной блокады сердца [Patel, Goldberg, 1976]. Сегодня внимание исследователей направлено на ультрасонографию как метод выявления аномалий сердца плода [Hobbins et al., 1979]. Группа исследователей Калифорнийского университета в Сан-Франциско (Golbus, неопубликованные данные), используя видеоманитофонную запись сканирующего прибора, провели обследование 8 плодов с высоким риском порока сердца. Были выявлены дефекты межжелудочковой перегородки у плода с трисомией 18 и у плода с трисомией 9, подтвержденные после прерывания беременности, хотя в последнем случае была обнаружена сосуществующая атрезия легочной артерии. У шести плодов никаких аномалий выявлено не было, хотя впоследствии оказалось, что у одного был дефект межжелудочковой перегородки и двустворчатые аортальный и легочный клапанов, а у другого — двустворчатый аортальный клапан. Следует надеяться, что со временем эффективность использованного метода повысится.

НАРУШЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Кистофиброз

Кистофиброз — аутосомно-рецессивное заболевание, самая распространенная, заканчивающаяся летальным исходом наследственная патология у представителей европеоидной расы: ее частота в США составляет примерно 1 на 2000 новорожденных. Хотя высказано немало предположений относительно причины заболевания, первичный генетический дефект неизвестен [Nadler et al.,

1978]. Основные дыхательные нарушения связаны с закупоркой дыхательных путей слизью и развитием вторичной бактериальной инфекции. Прогрессирующие нарушения дыхательной системы являются причиной гибели 60% детей в возрасте до 10 лет [Beary, Danes, 1978]. К другим проявлениям заболевания относятся нарушение секреторной функции поджелудочной железы, меконо-альный плеус новорожденных, цирроз печени, холелитиаз, закупорка протоков слюнных желез и повышенное содержание натрия и хлора в поте.

В отчете национальных центров по изучению кистозного фиброза приведены результаты исследований исходов 70 беременностей у женщин с кистозным фиброзом [Cystic Fibrosis «GAP» Conference Reports, 1975]. У матерей отмечено усиление легочной симптоматики в 60%, развитие легочного сердца в 14% и гипергликемии в 3% случаев; 8 женщин погибли. У 18 женщин до зачатия было проведено исследование состояния дыхательной системы. В этой группе у 6 женщин беременность наступила в период, когда жизненная емкость легких у них составляла менее 70% от нормы (тяжелое нарушение). Из них у двух женщин развивалась легочная гипертензия, у двух — диабет, а у двух — гибель плодов в перинатальном периоде. Из всех этих женщин пять умерли в течение 28 мес после беременности. В других же 12 случаях жизненная емкость легких в период наступления беременности составила 70—100% от нормы. В этой группе у одной женщины развивалась умеренная легочная гипертензия, а у другой — диабет; случаев гибели плодов и смерти матерей не отмечено. Следовательно, показатели жизненной емкости легких у женщин до зачатия могут служить прогностическим критерием течения беременности.

Недостаточность α -1-антитрипсина

Недостаточность α -1-антитрипсина — аутосомно-рецессивный признак. Синтез этого белка, ингибирующего широкий спектр протеолитических ферментов, детерминируется несколькими кодоминантными аллелями. При дефиците белка у молодых людей в 30 раз повышается риск хронических обструктивных легочных заболеваний [Kuerrers, 1978] и в 12 раз риск развития гепатита и цирроза печени у новорожденных [Sveger, 1976]. Giesler, Buehler, Deerp (1977) сообщили о рождении ребенка с выраженной пренатальной гипоплазией у женщин с дефицитом α -1-антитрипсина и обструктивным поражением легких. Однако единичный случай не дает возможности сделать какие-либо обобщения относительно акушерских осложнений при этом нарушении.

АНОМАЛИИ АУТОСОМНЫХ ХРОМОСОМ

Хромосомные аномалии обнаруживаются приблизительно у одного из каждых 160 живорожденных (табл. 11) [Jacobs et al., 1974; Hamerton et al., 1975; Hook, Hamerton, 1977; Hirgurashi et al.,

Таблица 11. Частота хромосомных aberrаций у новорожденных¹

Аберрации	Частота	
Количественные		
Половые хромосомы		
47, ХУУ	1/1000	М
47, ХХУ	1/1000	М
Другие (мальчики)	1/1350	М
45, X	1/10 000	Д
47, ХХХ	1/1000	Д
Другие (девочки)	1/2700	Д
Аутосомы		
Трисомии²		
Хромосомы 13—15 (группа D)	1/20 000	ЖР
» 16—18 (группа E)	1/8000	ЖР
» 21—22 (группа G)	1/800	ЖР
Другие	1/50 000	ЖР
Структурные		
Сбалансированные		
Робертсоновские		
t (Dq; Dq)	1/5000	ЖР
t (Dq; Gq)	1/5000	ЖР
Реципрокные транслокации и инсерционные инверсии	1/7000	ЖР
Несбалансированные		
Робертсоновские	1/14 000	ЖР
Реципрокные и инсерции	1/8000	ЖР
Инверсии	1/50 000	ЖР
Делеции	1/10 000	ЖР
Сверхколичественные	1/5000	ЖР
Другие	1/8000	ЖР
Всего ...	1/160	ЖР

¹ Модифицированные данные 6 исследований [Hook, Hamerton, 1977], включающих 56 952 новорожденных.

² Поскольку в большинстве исследований не применялись методы дифференцированного окрашивания, хромосомы внутри группы не всегда идентифицировались. Однако трисомии группы D, как правило, представлялись трисомией 13, группы E — трисомией 18 и группы G — трисомией 21.

ЖР — живорожденные, М — мальчики, Д — девочки.

1979)]. По крайней мере половина этих нарушений приводит к состояниям, требующим медицинского вмешательства. Хромосомными аномалиями обусловлено 50—60% спонтанных аборт в I триместре беременности и 5% мертворождений (см. главу 7). Следует

отметить, что частота аутосомных aberrаций, выявленных у плодов при амниоцентезе женщины разных возрастных групп, выше, чем частота аномалий, выявленных при обследовании новорожденных [Hook, 1978]. Эти различия обусловлены гибелью большинства аномальных плодов в поздние сроки беременности или рождением мертвых плодов.

В настоящей главе авторы остановятся на обсуждении вопросов диагностики, прогноза и генетического консультирования различных аутосомных аномалий. Другие аспекты цитогенетики обсуждаются в других главах книги.

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Диагностика хромосомных синдромов только на основе клинических характеристик возможна, но не всегда точно по следующим причинам: 1) отсутствует патогномичный для данного синдрома признак; 2) перекрывание признаков различных хромосомных синдромов; 3) вариабельность фенотипических проявлений одного и того же синдрома у разных индивидов; 4) этиологическая гетерогенность, т. е. пороки, наблюдаемые при хромосомных синдромах, могут встречаться и при нормальном кариотипе. Тем не менее некоторые относительно часто встречающиеся хромосомные синдромы могут быть диагностированы клинически. Хромосомные синдромы обычно характеризуются множественными пороками развития независимо от типа хромосомной aberrации (удвоение или недостаток генетического материала). К «вредным» эффектам, обусловленным удвоением или недостатком генетического материала, чаще всего относят отставание умственного развития, пре- и постнатальную задержку развития и аномалии многих органов систем, особенно челюстно-лицевых структур, скелетной, сердечной и мочеполовой систем. В частности, аномалии лица, низко расположенные уши и деформированные ушные раковины, аномалии пальцев (например, клино-, поли-, синдактилия и поперечная ладонная складка) предполагают хромосомный дисбаланс, особенно если они являются только частью всего спектра аномалий. Для хромосомных нарушений характерно увеличение частоты гибели плодов и снижение жизнеспособности живорожденных. Однако при некоторых хромосомных аномалиях возможно выживание индивидов до взрослого состояния, а достижения медицины еще более повышают жизнеспособность индивидов с этими заболеваниями.

Тактика генетического консультирования зависит от характера хромосомных aberrаций (количественные или структурные). Факторами, повышающими риск перасхождения хромосом у человека, являются: 1) пожилой возраст родителей; 2) мозаицизм или анеуплоидия у родителей; 3) рождение ребенка с трисомией. Все перечисленные факторы являются показателями к пренатальному исследованию хромосом. Повторный риск при спорадических (de novo) структурных перестройках низок. Однако при семейной

структурной перестройке риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом увеличивается. Величина его варьирует в соответствии с характером перестройки и обычно составляет 2—10%.

Первыми аутосомными синдромами, описанными в литературе, были трисомии 13, 18 и 21. По мере совершенствования лабораторных методов исследования многие новые хромосомные синдромы были и, несомненно, еще будут выявляться. В настоящей главе авторы в общих чертах останавливаются на главных признаках как распространенных и хорошо известных, так и некоторых редких, недавно идентифицированных синдромов. Более полные описания их представлены в других публикациях [Hamerton, 1974; de Grouchy, Turleau, 1977; Yunis, 1977, Bergsma, 1979].

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ: ТРИСОМИИ

Трисомия 21

Фенотип

Частота самого распространенного хромосомного синдрома трисомии 21 (синдром Дауна, монголизм) составляет 1 на 800 живорожденных [Hook, Hamerton, 1977]. Это заболевание было выделено в самостоятельную цитологическую единицу задолго до того, как была установлена его хромосомная этиология. Одно из первых описаний его относится к 1866 г., когда Langdon Down предложил для характеристики определенного состояния термин «монголизм», так как черты лица этих индивидов напоминали таковые у индивидов восточного происхождения. В настоящее время термин не употребляется. Lejeune, Gautier и Turpin (1959) впервые наблюдали дополнительную хромосому группы G (G-хромосомы 21—22): отсюда старое название синдрома «трисомии G». В настоящее время высоко разрешающими методами окраски установлено, что дополнительной хромосомой оказалась хромосома 21. Как видно, из рис. 18, этот синдром характеризуется брахицефалией, косорасположенной глазной щелью, эпикантом, широким переносьем, высулутым языком и маленькими, низко расположенными ушами, с перекрывающимся завитком и выступающим противозавитком. При рождении дети обычно гипопластичны, масса тела у них снижена, но не столь значительно, как при некоторых других синдромах. Другими диагностическими ценными признаками являются пятна Брунфилда, широкие короткие пальцы (брахимезофалангия), клинодактилия (искривление внутрь в результате аномалии средней фаланги), единственная сгибательная складка на пятом пальце и необычно большое расстояние между двумя первыми пальцами стоп. Поперечная ладонная складка (обезьянья линия), несмотря на широко распространенное мнение, не является патогномичным признаком, так как встречается только у 30% больных с трисомией 21, а также у 5% здоро-

Рис. 18. Ребенок с синдромом Дауна.



вых лиц. К относительно частым порокам внутренних органов относятся пороки сердца и атрезия двенадцатиперстной кишки. Пороки сердца, тенденция к развитию как инфекций дыхательных путей, так и лейкоза снижает жизнеспособность больных с синдромом Дауна. В прошлом приблизительно 20—30% детей с трисомией 21 погибали на первом году жизни, 80% умирали в возрасте до 5 лет и менее 3% доживали до 50 лет и более. В настоящее время продолжительность жизни этих больных значительно увеличилась за счет успехов, достигнутых в лечении инфекций, лейкоза и болезней сердца: средняя продолжительность жизни составляет примерно 20 лет [de Grouchy, Turleau, 1977].

Для больных с синдромом Дауна характерна отсталость умственного развития; однако степень ее различна и в целом она не так тяжела, как умственная отсталость при многих других хромосомных aberrациях. Среднее значение IQ равно 50 (варьирует от 25 до 70). В некоторых случаях это значение находится в пределах 70—80, но обычно при этом следует предполагать мозаицизм $46/47, +21$. У больных наблюдается отставание в росте и гипотония, а в старшем возрасте часто развивается ожирение. Женщины фертильны, но отличаются высоким риском рождения ребенка с хромосомной аномалией. Из небольшого числа наблюдений за женщинами с синдромом Дауна можно сделать вывод, что 30% их потомков также страдали трисомией [Scharer et al., 1975; Simpson, 1981a; Van de Velde-Staquet et al., 1973]. У боль-

ных мужчин способность к деторождению и ее изменения еще не изучены.

В большом числе работ, посвященных изучению синдрома Дауна, описаны многочисленные аномалии, помимо тех, которые здесь обсуждались. Однако авторы привели краткое описание только тех аномалий развития при этом синдроме, которые представляют ценность для диагностики и генетического консультирования.

Генетическое консультирование

Для генетического консультирования необходимо получить результаты цитогенетического обследования лиц, у которых по клиническим данным предполагается трисомия 21. Данные цитогенетического исследования не только подтверждают диагноз, но и определяют тактику консультирования. Это обусловлено существованием различных механизмов возникновения трисомии 21-й хромосомы, а также схожестью клинической картины синдрома

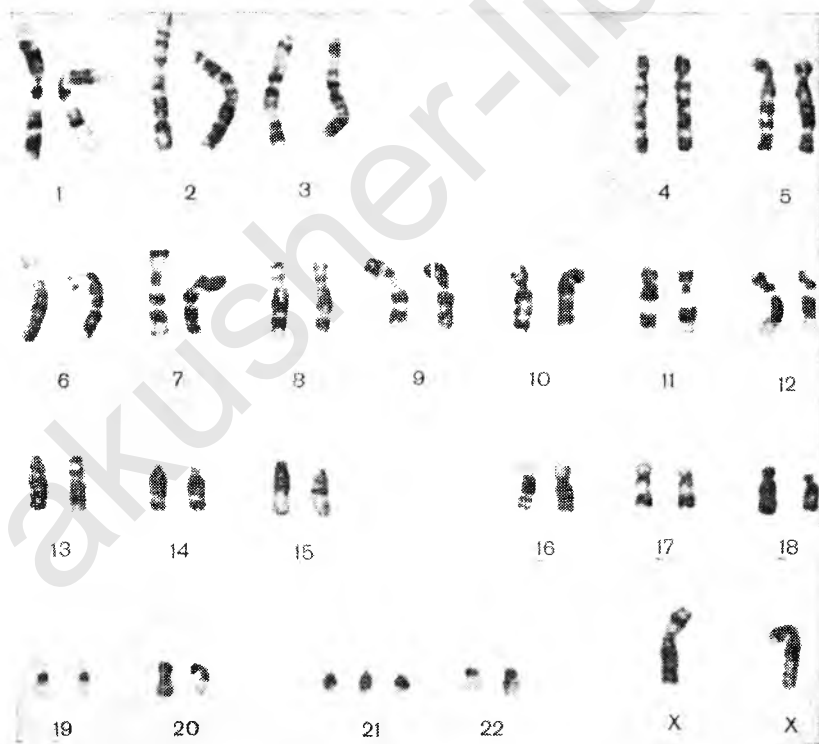


Рис. 19. Кариотип 47, XX, +21 (трисомия в результате первичного нерасхождения 21-й хромосомы). Дифференциальная окраска трипсином Гимзы.

Дауна с нарушениями иной этиологии, например, с полисомией X [Carpenter, 1979; Gardner, 1979].

Синдром Дауна является результатом утроения небольшого участка 21-й хромосомы, а именно сегмента q22 [Niebuhr, 1974a; de Grouchy, Turleau, 1977]. Утроение сегмента может быть обусловлено присутствием либо целой дополнительной хромосомы 21 (простая трисомия или трисомия в результате нерасхождения; рис. 19), либо только участка q22, что встречается при транслокациях или других структурных перестройках. Из всех случаев синдрома Дауна в 93—95% обнаруживается простая трисомия (47 хромосом вместо 46). Эти случаи большей частью спорадические и связаны с возрастом матери (табл. 12). По данным Stene

Таблица 12. Риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями

Возраст матери	Синдром Дауна	Все аномалии, за исключением 47, XXX
20	1/1923	1/526
21	1/1695	1/526
22	1/1538	1/500
23	1/1408	1/500
24	1/1299	1/476
25	1/1205	1/476
26	1/1124	1/478
27	1/1053	1/455
28	1/990	1/435
29	1/935	1/417
30	1/885	1/384
31	1/826	1/384
32	1/725	1/322
33	1/592	1/285
34	1/465	1/243
35	1/365	1/178
36	1/287	1/149
37	1/225	1/123
38	1/177	1/105
39	1/139	1/80
40	1/109	1/63
41	1/85	1/48
42	1/67	1/39
43	1/53	1/31
44	1/41	1/24
45	1/32	1/18
46	1/25	1/15
47	1/20	1/11
48	1/16	1/8
49	1/12	1/7

Примечание. Данные, полученные Hook, Chambers (1977) и Hook (1981). Поскольку выборки для некоторых возрастных интервалов малы, 95% доверительный интервал иногда относительно велик. Однако эти цифры пригодны для генетического консультирования.

(1970a), Mikkelson и Stene (1970), повторный риск рождения ребенка с трисомией у женщин в возрасте 30 лет составляет примерно 1%, а у женщин более старшего возраста, имевших ре-

бенка с трисомией, не наблюдается увеличения повторного риска по сравнению с риском, обусловленным возрастом. Недавно это было подтверждено данными, полученными при антенатальном цитогенетическом исследовании [см. Simpson, 1980]. Хромосомные наборы у родителей больных почти всегда нормальные, но иногда у родителей обнаруживается мозаицизм (46/47, +21) [Weinstein, Warkany, 1963; Kaffe, Hsu, Hirschhorn, 1974; см. также Milunsky, 1979] или другая хромосомная aberrация. Предполагается, что в обоих случаях риск выше, чем для соответствующей возрастной группы, но точные значения его не определены.

Пренатальная диагностика немозаичной трисомии достаточно надежна и ее проведение должно рекомендоваться всем беременным в возрасте 35 лет и более (см. главу 6), а также женщинам, у которых уже был рожден ребенок с трисомией. В некоторых исследованиях была обнаружена связь между возрастом отца и немозаичной трисомией 21 у ребенка в результате перасхождения [Stene et al., 1977], в то время как другие исследователи этого не подтверждают [Erickson, 1978]. Положительная корреляция неувидительна, так как по крайней мере в 20% случаев две из трех хромосом 21 отцовского происхождения [Bott, Sekhon, Lubs, 1975; Hara, Sasaki, 1975; Mattei, 1979]. Однако влияние возраста отца выявляется только на 5-м или 6-м десятилетии жизни и даже тогда только удваивается риск, связанный с возрастом матери.

Мозаицизм (46/47,+21) обнаруживается у 2—3% больных с синдромом Дауна [Chitham, MacIver, 1965; Richards, 1969, 1974; Sutherland, Weiner, 1972]. Фенотипические проявления синдрома Дауна при мозаицизме могут быть менее выражены, чем при немозаичной трисомии, однако их нельзя предвидеть в каждом конкретном случае [Kohn et al., 1970]. Приблизительно 3—5% случаев синдрома Дауна являются результатом транслокаций. Больные с синдромом Дауна, обусловленным анеуплоидией (47,+21), не отличаются от больных с транслокационным вариантом болезни [Ong et al., 1967]. Транслокации не связаны с возрастом родителей и могут быть как спорадическими, так и семейными. Чаще всего при транслокационном варианте синдрома вовлекаются в процесс хромосомы группы D (13—15-я), обычно 14-я [Hecht et al., 1968]. При D/G транслокации у ребенка примерно в 45% случаев у одного из родителей определяется транслокация, например, 45,t (14q; 21q) [de Grouchy, Turleau, 1977]. Повторный риск рождения ребенка с хромосомным дисбалансом у родителей с транслокацией в целом значительно превышает риск в случае нерасхождения хромосом, но значение его изменяется в зависимости от типа транслокации. Если кариотип пробанда 46,—14,+t (14q; 21q), а у одного из родителей 45,t (14q; 21q), теоретически повторный риск составляет 33,33%. Однако эмпирический (наблюдаемый) риск значительно ниже. Повторный риск составляет приблизительно 10% в случае, если по-

ситель транслокации мать, и только 2—3%, если носитель — отец [Mikkelsen, Stene, 1970; Hamerton, 1971]. Объяснений для этих различий не найдено.

Более редкими формами структурных перестроек, обуславливающих синдром Дауна, являются $t(21q; 22q)$; $t((21q; 21q)$ и транслокации, вовлекающие хромосомы 21 и другие хромосомы, кроме группы D (13—15-я) или G (21—22-я). Транслокации между 21-й и 22-й хромосомами или между двумя 21-ми хромосомами обычно возникают *de novo*, в то время как более редкие перестройки в основном бывают семейными. Повторный риск для этих состояний не столь точно определен, как для транслокаций типа $t(14q; 21q)$. Однако если мать является носителем транслокации $t(21q; 22q)$, риск синдрома Дауна не превышает 10% [Stene, 1970b], если же носитель отец, риск составляет только 2—5%. При транслокации $t(21q; 21q)$ вообще не образуются нормальные гаметы. Таким образом, вырабатываются только трисомные или моносомные зиготы, причем последние элиминируются, вероятно, в эмбриональной стадии.

Иногда лица с трисомией 21 могут быть трисомными и по другой хромосоме, обычно X (например, 48,XXY, +21).

Трисомия 13

Трисомия 13 — один из первых описанных хромосомных синдромов [Patau et al., 1960; Smith, Patau, Therman, 1961], известный как трисомия D, трисомия D₁ или синдром Патау. Трисомия 13 — хотя и редко встречающаяся, все же наиболее распространенная хромосомная аномалия у живорожденных (1 на 20 000 рожденных) и сравнительно часто обнаруживаемая у спонтанных абортусов. При этом синдроме отмечается пре- и постнатальное отставание роста, а также выраженное отставание общего развития. Около 50% больных детей погибают на 1-м месяце жизни и менее 5% доживают до 3 лет и старше [Magenis, Hecht, Mulham, 1968].



Рис. 20. Внешний вид ребенка с трисомией 13.

Т а б л и ц а 13. Основные признаки аутосомных синдромов

Хромосомные аномалии	Частота aberrации у живорожденных	Отставание в развитии	Отставание умственного развития	Черепно-лицевые аномалии
Трисомия 21	1/800	Средняя масса тела при рождении составляет 2900 г ¹ Средний рост у мужчин — 154 см, у женщин — 144 см ²	Среднее значение IQ=50 (варьирует от 25 до 70)	Брахцефалия Плоский затылок Низко расположенные уши с перекрывающимся завитком и выступающим противозавитком Косые глазные щели Эпикант Нятя Брашфильда Широкие кости носа Плоский профиль из-за гипоплазии носа Открытый рот с выступающим языком (макроглоссия)
Трисомия 13	1/20 000	Средняя масса тела при рождении 2600 г ¹ Постнатальное отставание	Резко выражено	Голопрозцефалия Микроцефалия Дефекты черепа, гемангиома Низко расположенные уши, деформированный (плоский, плохо дифференцированный) завиток Глухота Микрофтальмия, анофтальмия, колобома Расщелина губы, нос Микрогнатия
Трисомия 18	1/8000	Средняя масса тела 2240 г ¹ Постнатальное отставание	То же	Долichoцефалия Выступающий затылок Деформированная (низко расположенная) ушная раковина Тонкий, курносый нос Микрогнатия Гипоплазия нижней челюсти

Аномалии скелета	Аномалии внутренних органов	Другие признаки	Продолжительность жизни
<p>Широкие, короткие пальцы (брахимезофалангия) Клинодактилия V пальца</p>	<p>Сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, поражение эндокарда)</p>	<p>Гипотония Кожные складки на задней поверхности шеи Повышенная чувствительность к инфекциям дыхательных путей Аксиальный триадагус Острый лейкоз</p>	<p>20—30% погибают на 1-м году, 50% погибают в первые 5 лет, 2,6% доживают до 50 лет</p>
<p>Полидактилия Гипоплазия ногтей Флексорное положение пальцев с наложением их друг на друга Гипоплазия или отсутствие ребер Гипоплазия костей таза, уплотнение вертлужной впадины Стопа-«качалка»</p>	<p>Сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток) Половых органов (крипторхизм, двурогая матка) Мочевой системы (поликистоз почек, гидронефроз, удвоение мочеточников, слияние почек)</p>	<p>Единственная пупочная артерия Приступы апноэ, судороги Поперечная ладонная складка</p>	<p>45% погибают на 1-м месяце, 70% к 6 мес, менее 5% доживают до возраста 3 лет [Magenis et al., 1968]</p>
<p>Наложение пальцев друг на друга, пальцы сжаты в кулак Сгибательная деформация (ульнарная девиация) Короткая грудина Ограничение подвижности бедра Узкий таз Вальгусная деформация стопы Дорсальная флексия и укорочение большого пальца стопы Стопа-«качалка»</p>	<p>Сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок) Половых органов (крипторхизм) Мочевой системы (эктопия или подковообразная почка, гидроцефроз, удвоение мочеточника или мегалоуретер)</p>	<p>Гипертонус Женский пол поражается чаще, чем мужской (3:1)</p>	<p>30% умирают на 1-м месяце, 50% — на 2-м, менее 10% доживают до года [Gorlin, 1977]</p>

Хромосомные аномалии	Частота aberrации у живорожденных	Отставание в развитии	Отставание умственного развития	Черепно-лицевые аномалии
Трисомия 8	Не выявлена при обследовании выборки живорожденных	Нормальные масса тела у новорожденных и рост у взрослых	Среднее значение IQ=50	Удлиненное лицо, близкое к нормальному Большие, низко расположенные уши Толстая, вывернутая нижняя губа
Трисомия 22	Не выявлена у живорожденных	Средняя масса тела при рождении 2650 г ¹ Не способны сидеть и ходить	Среднее значение IQ=20	Микроцефалия Большие, ротированные назад уши Преаурикулярные выросты или фистулы Антимонголоидный разрез глаз Длинный клювовидный нос Длинный фильтр Высокое арковидное небо или расщелина неба
Трисомия 14	Не выявлена у живорожденных	Резко выраженное	Резко выражено ¹	Микрогнатия Микроцефалия Низко расположенные ушные раковины Широкий плоский нос с луковичеобразным или широким кончиком Высокое арковидное небо или его расщелина Большой рот с опущенными углами губ Микрогнатия

Аномалии скелета	Аномалии внутренних органов	Другие признаки	Продолжительность жизни
<p>Короткая, широкая шея Узкие плечи Длинное туловище Дорсолюмбальный сколиоз Аномальные или сверхкомплектные позвонки, spina bifida Гипопластичный или узкий таз Брахидактилия или арахидактилия Отсутствие или гипоплазия надключичка Косолапость Вальгусная деформация большого пальца стопы Поражение костно-суставной системы</p> <p>Вывих бедра Большой палец руки не противопоставлен другим, пальцы длинные и тонкие</p> <p>Короткая шея Контрактуры и искривление пальцев</p>	<p>Половых органов (крипторхизм, гипоплазия яичек)</p> <p>Сердца (открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, аномалия подключичной артерии) Крипторхизм</p>	<p>Глубокие сгибательные складки на стопе и ладони Гипопластичные, выпуклые ногти</p> <p>Гипотония Амиотрофия Судороги в непатальном периоде</p>	<p>В норме¹</p> <p>33% погибают в течение 1-го года жизни. Описан больной, доживший до 12 лет [Hsu, Hirschhorn, 1977]</p> <p>Данных недостаточно</p>

Хромосомные аномалии	Частота аберраций у живорожденных	Отставание в развитии	Отставание умственного развития	черепно-лицевые аномалии
Трисомия 9	Не выявлена у живорожденных	Средняя масса тела при рождении 2630 г ¹	Резко выражено ²	<p>Микроцефалия Долихоцефалия Низко расположенные, круглые, мягкие ушные раковины Глубоко посаженные глаза Узкие глазные щели с опущенными наружными углами Широкий, луковцеобразный нос Верхняя губа перекрывает нижнюю Микрогнатия</p>
Дупликация (9p)	Описано около 60 случаев	Средняя масса тела при рождении 2900 г ¹	Среднее значение IQ = 55	<p>Микроцефалия Брахицефалия Большие, оттопыренные ушные раковины Маленькие, глубоко посаженные, глаза Эктопия зрачка Косые глазные щели с поднятыми вверх наружными углами Луковцеобразный нос Вывернутая губа Опущенные углы рта Беспокойный взгляд Grimаса усмешки</p>
Триплоидия	Часто у спонтанных абортусов, редко у живорожденных	Средняя масса тела при рождении 2500 г [Wertelecki et al., 1976]	Резко выражено ²	<p>Дисплазия костей черепа Низко расположенные и деформированные уши Микрофтальмия, колобома Умеренный гипертелоризм Расщелина губы или неба Макроглоссия Маленькая нижняя челюсть</p>

Аномалии скелета	Аномалии внутренних органов	Другие признаки	Продолжительность жизни
Вывих бедра или ограничение его отведения Вывихи локтевых и коленных суставов Аномалии ребер и позвоночного столба	Сердца (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки) Половых органов (крипторхизм, малый половой член)		Большинство больших погибает в первые месяцы и очень мало случаев большей продолжительности жизни [Rethore, 1977]
Брахимезофалангия Длинная ладонь Клинодактилия		Поперечная ладонная складка	В норме [Rethore, 1977]
Синдактилия	Сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок) Омфалоцеле Менингоцеле Половых органов (гипоплазия полового члена, гипоспадия, крипторхизм) Гепатоспленомегалия	Гипотония Пузырная дегенерация плаценты	Короткая, более длительную продолжительность жизни имеют пидивиды с мозаичным карпотипом

Хромосомные аномалии	Частота aberrации у живорожденных	Отставание в развитии	Отставание умственного развития	Черепно-лицевые аномалии
Синдром делеции 4p (синдром Вольфа-Гиршхорна)	Описано около 50 случаев	Средняя масса тела при рождении 2000 г ¹	Среднее значение IQ=20	<p>Микроцефалия</p> <p>Выступающее надпереносье</p> <p>Низко расположенные, плохо дифференцированные ушные раковины</p> <p>Преаурикулярные ямки или свищи</p> <p>Глазной гипертелоризм</p> <p>Расщелина губы или неба</p> <p>Микрогнатия</p>
Синдром делеции 5p (синдром «кошачьего крика»)	1/20 000	Средняя масса тела при рождении 2650 г ¹	Среднее значение IQ=20	<p>Микроцефалия</p> <p>Гипертелоризм</p> <p>Эпикант</p> <p>Широкая и плоская спинка носа</p> <p>Микрогнатия</p>
Синдром делеции 13q	Описано около 70 случаев	Средняя масса тела при рождении 2250 г ¹	Среднее значение IQ=50	<p>Микроцефалия (часто выраженная)</p> <p>Голопрозэнцефалия</p> <p>Большие уши, глубокий завиток</p> <p>Ретинобластома</p> <p>Микрофтальмия</p> <p>Гипертелоризм</p> <p>Отсутствие хорошо дифференцированной переносицы</p> <p>Широкий выступающий нос</p>
Синдром делеции 18p	Описано около 85 случаев	Средняя масса тела при рождении 2800 г ¹	Среднее значение IQ=50 (варьирует от 25 до 75)	<p>Голопрозэнцефалия</p> <p>Микроцефалия</p> <p>Низко расположенные, крупные, «отвислые» уши</p> <p>Гипертелоризм</p> <p>Эпикант</p> <p>Страбизм</p> <p>Птоз</p>

Аномалии скелета	Аномалии внутренних органов	Другие признаки	Продолжительность жизни
Сколиоз	<p>Сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток)</p> <p>Половых органов (крипторхизм, гипоспадия, аплазия матки, половые железы в виде тяжей)</p>	<p>Гипотония</p> <p>Судороги</p>	<p>33% погибают в первые два года жизни, но описаны случаи выживания до 2-го десятилетия [Warburton, 1973]</p>
<p>Аплазия большого пальца руки</p> <p>Агенезия первых метакarpальных косточек</p> <p>Слияние IV и V метакarpальных костей</p> <p>Деформация ног</p> <p>Синдактилия</p>	<p>Сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок)</p> <p>Половых органов (двойственность строения, крипторхизм, гипоспадия, эписпадия)</p> <p>Гипоплазия почек</p> <p>Атрезия ануса</p>	<p>Гипотония у порожденных</p> <p>Гипертонус, развивающийся по мере роста</p>	<p>В норме</p>
		<p>Гипотония</p>	<p>20% умирают в возрасте до 6 месяцев [Neibuhr, 1977]</p> <p>В норме [Miller, 1979]</p>

Хромосомные аномалии	Частота aberrации у живорожденных	Отставание в развитии	Отставание умственного развития	Черепно-лицевые аномалии
Синдром делеции 18q	Описано около 95 случаев	Средняя масса тела при рождении 2940 г ¹	Среднее значение IQ=50	Микроцефалия Гипоплазия средней части лица Глубоко посаженные глаза Дефекты глаз (глаукома, страбизм, нистагм, атрофия зрительного нерва) Атрезия наружного слухового канала «Барий» рот Расщелина губы или неба
Синдром делеции 21q	Описано около 85 случаев		Резко выражено ²	Микроцефалия Большие, низко расположенные, деформированные ушные раковины Антимонгольский разрез глаз Блефарохолозис Высокое арковидное небо или расщелина неба или губы Микрогнатия

¹ Данные, полученные de Grouchy J., Turleau C. Clinical Atlas of Human Chromosomes.
² При данном синдроме IQ трудно определить из-за ранней смерти больных.

Аномалии, характерные для трисомии 13, включают в себя голопроэнцефалию, поражения глаз (микро-, анофтальмия или колобома), расщелину губы и неба, полидактилию и пороки сердца (рис. 20, табл. 13). К другим относительно распространенным признакам относятся дефекты черепа, гемангиома лица, лба или шеи, низко расположенные ушные раковины с аномальным завитком, стопа-«качалка» (выпуклые подошвы и выступающие пятки). Хотя все эти аномалии неспецифичны для трисомии 13, их совокупность позволяет предположить этот диагноз. Однако для подтверждения его и правильного консультирования необходимо произвести цитогенетический анализ.

Генетическое консультирование

Как правило, трисомия 13 (в 80% случаев) представляет собой простую трисомию в результате нерасхождения хромосом (47, +13) (рис. 21). Как и при трисомии 21, основными факторами

Аномалии скелета	Аномалии внутренних органов	Другие признаки	Продолжительность жизни
Вдавления в области надколенника и задней поверхности кисти Дополнительные ребра Длинные, коусообразные пальцы Косолапость	Пороки сердца Гипоплазия наружных половых органов	Гипотония Судороги Гипотония	10% погибают в течение первых месяцев, описаны случаи выживания до ювенильного возраста ¹ Данных недостаточно

somes. — New York; Wiley and Sons, 1977.

в определении риска являются возраст матери и рождение ребенка с этим заболеванием. Консультирование аналогично консультированию при мозаичной трисомии 21.

Транслокации, которые встречаются в остальных 20% случаев, обычно затрагивают две хромосомы группы D (13—15) и представляют собой другой пример транслокации в результате слияния двух ацентрических хромосом их центромерными участками. Трисомия 13 возникает и в результате других перестроек, в том числе в результате образования кольцевых хромосом и инверсий. В этих случаях утраивается только часть 13-й хромосомы. Не удивительно, что фенотипические проявления при частичной трисомии могут отличаться от фенотипа типичной трисомии 13, но в общем соответствуют спектру пороков развития при полной трисомии [Moore, Engel, 1970; Taylor et al., 1970]. Жизнеспособность больных может быть выше, чем при типичной трисомии 13 [Niebuhr, 1977]. Хотя синдром трисомии 13 как результат семейной транслокации встречается редко, тем не менее эти случаи следует исключать при консультировании. Если ни у

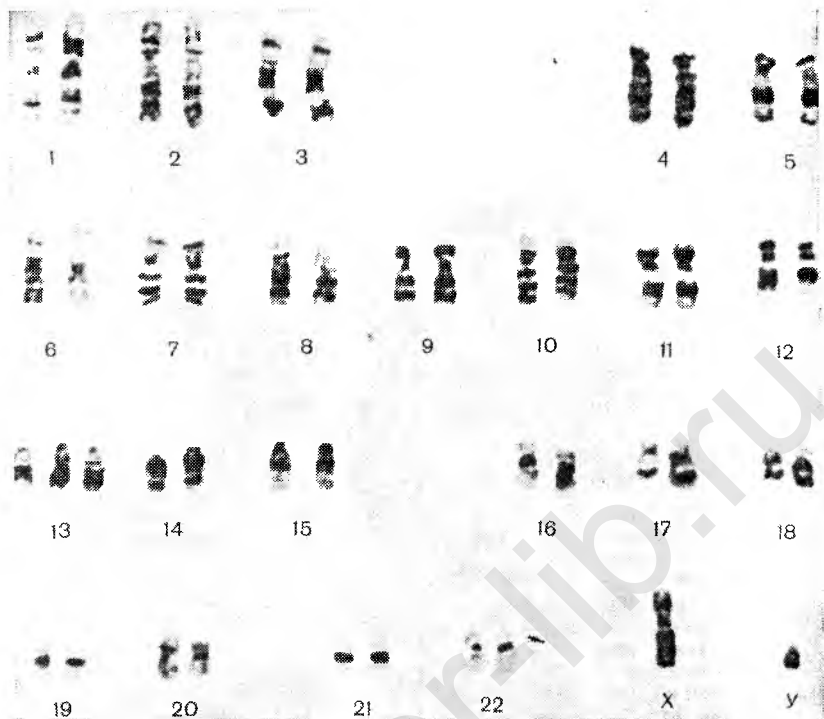


Рис. 21. Картип 47, XY, +13 (трисомия 13 в результате первичного нерасхождения). Дифференциальная окраска трипсином Гимзы.

одного из родителей нет хромосомной перестройки, повторный риск для последующей беременности близок к нулю. Тем не менее на пренатальную диагностику целесообразно направлять как семьи с унаследованными перестройками, так и семьи с перестройками, возникшими *de novo*. Если один из родителей имеет транслокацию $t(13q; 14q)$, повторный риск рождения больного ребенка повышается, но, вероятно, в меньшей степени, чем для синдрома Дауна у носителей транслокации типа $t(14q; 21q)$.

У детей с клиническими проявлениями трисомии 13 отмечались случаи $46/47, +13$ мозаицизма. Для мозаичных форм предполагается более благоприятный прогноз [Fryns, Casaer, Van den Berghe, 1979], и, по-видимому, это действительно так, особенно в случае преобладания клеточной линии с нормальным кариотипом. Однако степень мозаицизма оценить трудно, поскольку обычно анализируют только один вид ткани, и, следовательно, попытки связать тяжесть аномалий со степенью мозаицизма рискованны.

Трисомия 18

Заболевание впервые описано Edwards и соавт. (1960). Частота его встречаемости составляет $1/8000$ у живорожденных. Трисомия 18 также относится к самым частым хромосомным aberrациям, выявляемым у мертворожденных и детей, у которых по клиническим признакам нельзя было заподозрить трисомию [Bauld, Sutherland, Bain, 1974; Machin, 1974]. Среди живорожденных детей с трисомией 18 преобладает женский пол (3:1), а среди мертворожденных и абортусов соотношение полов примерно одинаковое.

Аномалии, характерные для трисомии 18 (см. табл. 13, рис. 22), включают микроцефалию, выступающий затылок, низко расположенные и деформированные уши и микрогнатию. Отмечаются также аномалии скелета: «перекрывающиеся» пальцы рук (V палец накладывается на IV, II на III), короткая грудина, широкая грудная клетка, узкий таз, ограниченное отведение тазобедренных суставов или вывих бедра, стопа-«качалка» с выступающей пяткой. Кроме того, большой палец стопы часто короткий и находится в дорсальной флексии («молоток»). Часто встречаются пороки сердца и почек.

Хотя клинические проявления у таких детей очень вариабельны, в общем форма головы, лицо, аномалии конечностей

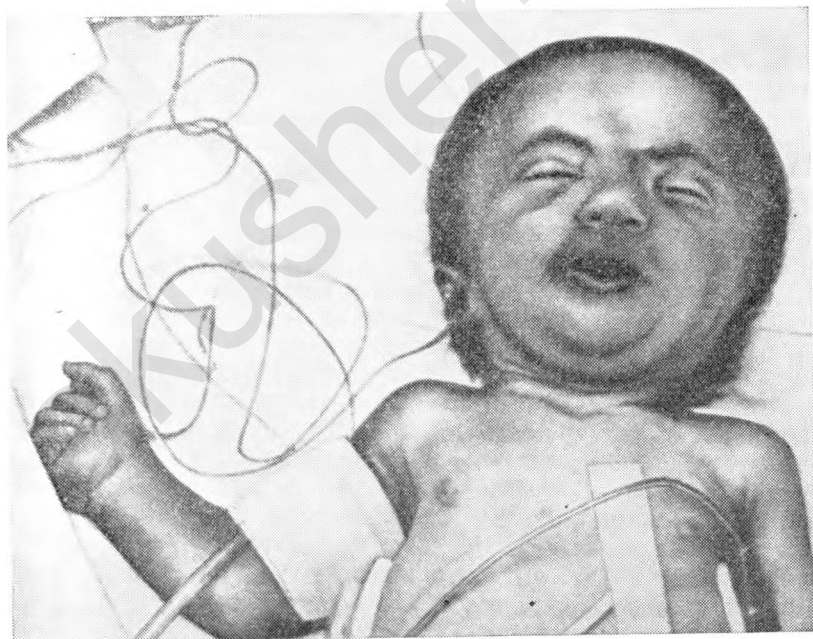


Рис. 22. Изменения черепно-лицевого скелета и характерное положение пальцев кисти у ребенка с трисомией 18.

сходны (см. рис. 22). Как и при многих других синдромах хромосомного дисбаланса, масса тела при рождении в среднем ниже нормы, часто наблюдается незрелость плода. Поворожденные малоактивны, среднее время жизни составляет несколько месяцев [Weber, 1967]. Отмечается выраженное отставание общего развития и роста [Smith, 1978]. Меньше 10% детей доживают до возраста, когда возможно оценить значение IQ, но неврологические изменения предполагают резко выраженное отставание развития.

Генетическое консультирование

Примерно в 80% случаев трисомии 18 вызвана нерасхождением хромосом (47, XX +18 или 47, XY, +18) (рис. 23) [Gorlin, 1977]. В таких случаях генетическое консультирование проводится так же, как и при трисомии 21. Повторный риск составляет около 1% с учетом поправки, связанной с возрастом матери. Мозаицизм выявляется по крайней мере в 10% случаев трисомии 18. Считается, что больные с мозаичной формой более жизнеспособны по сравнению с немозаичной формой [Shih et al., 1974; Eaton et al.,

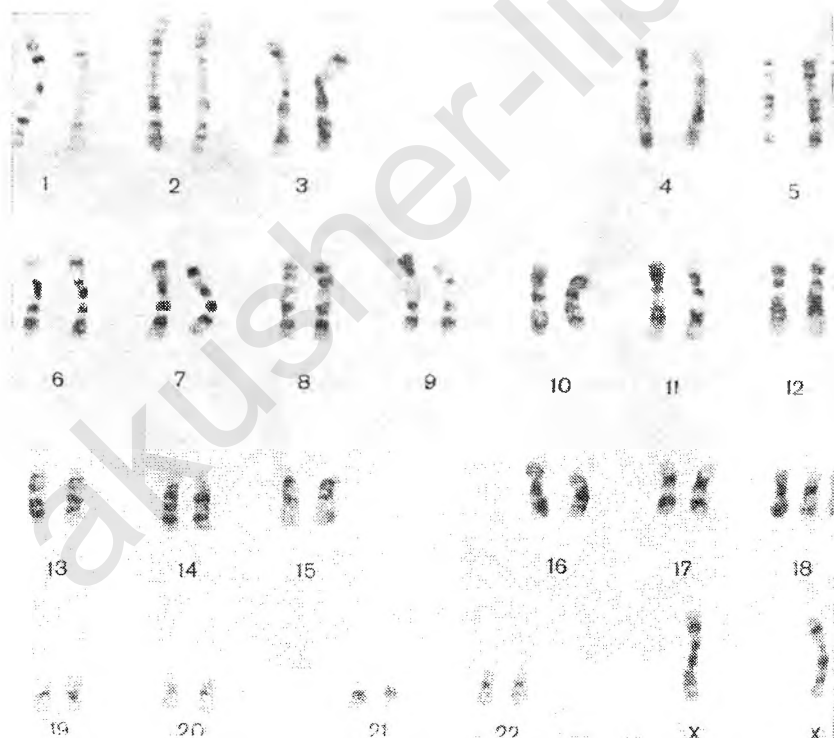


Рис. 23. Кариотип 47, XX, +18 (трисомия 18 в результате первичного нерасхождения). Дифференциальная окраска трипсином Гимзы.

1975]. Большинство остальных случаев, обусловленных транслокацией, как правило, спорадические, и если нет семейной хромосомной транслокации, повторный риск не увеличен.

Трисомия 8

До использования методов дифференциального окрашивания [Caspersson et al., 1970] хромосомы группировались по относительному размеру плеч и положению центромер. Хромосомы группы С (6—12, X) трудно было идентифицировать до применения методов дифференциального окрашивания, поэтому и не было возможности диагностировать трисомию. После разработки указанных методов описано примерно 70 случаев заболевания. Трисомия 8 связана не только с врожденными пороками и отсталостью умственного развития, но и с развитием злокачественных заболеваний крови [de la Chapelle, Schroder, Vuopio, 1973b; Hsu, Alter, Hirschhorn, 1974; Lindquist, 1978; Riccardi, 1979]. Мозаицизм по 8-й хромосоме обнаружен у фенотипически нормальных лиц [Caspersson et al., 1972] и у лиц с врожденными аномалиями, но с нормальным интеллектом [de Grouchy, Turleau, 1977]. В противоположность другим аутосомным трисомиям фактически $\frac{2}{3}$ всех больных с трисомией 8 страдают мозаицизмом. Частота мозаичных клеток варьирует в разных тканях и изменяется со временем [Reyes, 1978], однако очевидной связи между степенью выраженности мозаицизма и тяжестью клинических проявлений выявить не удалось [Bergu, 1978]. Большинство известных случаев мозаицизма, по-видимому, спорадические.

Синдром трисомии 8 (см. табл. 13) характеризуется лицевыми дисморфиями и костно-скелетными аномалиями, причем последние более специфичны для данной хромосомной аномалии, чем для других [Pfeiffer, 1977; Silengo, 1979]. Гипоплазия или аплазия одного или обоих надколенников рассматривается как высокоспецифичный признак для этого синдрома. Характерны длинные и тонкие конечности и туловище, дисморфии менее выражены, чем при трисомиях 13, 18 и 21. Лицо несколько удлинено, нижняя губа вывернута, ушные раковины большие и низко расположены. Могут встречаться микроцефалия, гипертелоризм, косоглазие, открытые вперед ноздри. Скелетные аномалии включают дорсолюмбальный сколиоз и кифоз, аномальные или дополнительные позвонки, spina bifida и дополнительные ребра. Отмечаются также брахи-, арахно-, клино- и камптодактилия, анкилозированные суставы, косолапость, вальгусная деформация большого пальца стопы. Часто встречаются глубокие ладонные и подошвенные складки. Ногти могут быть гипопластичными, выпуклыми или отсутствовать. Отмечаются аномалии развития сердца и мочевой системы, но они менее часты, чем скелетные нарушения.

Умственное развитие варьирует от нормального до тяжелой степени отставания, но в среднем IQ составляет 50. В большинстве известных случаев трисомии 8 выявляется та или иная степень

отставания в умственном развитии, что скорее всего связано с условиями отбора обследуемых лиц, так как некоторые индивиды с мозаичной формой трисомии 8 отличаются нормальным интеллектом, и у них отсутствуют аномалии, по которым можно заподозрить хромосомный синдром. Более того, продолжительность жизни у них, по-видимому, не снижена. Таким образом, многие случаи синдрома трисомии 8 остаются нераспознанными, в то же время при проспективном обследовании более 50 000 новорожденных ни одного случая синдрома не было выявлено (см. табл. 11).

Генетическое консультирование

В большинстве случаев синдром трисомии 8 встречается спорадически и обусловлен нерасхождением хромосом в мейозе у родителей (немозаичные формы) и/или в митозе в период эмбриогенеза (мозаичные). Повторный риск для той и другой формы трисомий увеличен незначительно; таким образом, принципы консультирования аналогичны принципам его при трисомии 21. Были описаны частичные трисомии 8-й хромосомы и сделаны попытки выделить соответствующие синдромы: утроение короткого плеча $\text{dup}(8p)$ или длинного плеча $\text{dup}(8q)$. Хотя для окончательных выводов данных еще недостаточно, многие аномалии при этих состояниях подобны тем, которые встречаются при трисомии 8. $\text{Dup}(8p)$ и $(8q)$ часто происходят в результате семейных структурных перестроек, и в каждом случае повторный риск заметно превышает общепопуляционный и риск при простой трисомии 8.

Трисомия 22

Дополнительная хромосома из группы G (21—22), но не при синдроме Дауна, была выявлена еще до применения методов дифференциального окрашивания. Поскольку соответствующий фенотип отличался от синдрома Дауна, было предположено, что трисомия по хромосоме из группы G отличается от трисомии 21-й хромосомы. Однако точную природу ее удалось установить после разработки методов дифференциальной окраски, и в настоящее время синдром трисомии 22 выделен в отдельную форму. Больные отличаются многочисленными неспецифическими признаками, встречающимися при всех хромосомных синдромах: задержка физического и умственного развития (IQ в среднем составляет 20), гипотония, микроцефалия, низко расположенные уши, деформация ушных раковин, расщелина неба, косоглазие, пороки сердца и крипторхизм. Аномалии лица включают микрогнатию, длинный клювовидный нос, длинный фильтр и антимонголоидный разрез глаз (см. табл. 13) [Alfi, Sanger, Donnell, 1975; Hsu, Hirschhorn, 1977; Iselius, 1978]. Однако аномалии лица менее характерны, чем при большинстве других трисомий. К другим наиболее распространенным признакам относятся преаури-

кулярные кожные выросты или свищи, гипопластичные и низко расположенные соски, врожденный вывих бедер. Отмечается задержка развития, большинство больных не могут сидеть и ходить. Однако известен случай, когда больная дожила до возраста 20 лет, она самостоятельно ходила, но сильно отставала в развитии [Welter, 1978].

Генетическое консультирование

При консультировании следует учитывать не только то небольшое увеличение риска (1%), связанное с рождением ребенка с трисомией, но также риск, обусловленный возрастом родителей, так как в некоторых исследованиях показано, что средний возраст родителей немного увеличен [Hsu, Hirschhorn, 1977; Shokeir, 1978b]. Кроме того, описаны случаи 46/47, +22 мозаицизма у родителей [Hsu et al., 1971; Uchida et al., 1968]. Мозаицизм у родителей, вероятно, увеличивает повторный риск, но величина его неизвестна. Хотя это состояние редкое, проведение цитогенетического обследования родителей необходимо для исключения мозаицизма. Иногда некоторые структурные перестройки ведут к фенотипу, сходному с фенотипом при трисомии 22. В этой связи следует упомянуть о синдроме «кошачьего глаза». Это название было применено к детям с колобомой радужки, атрезией ануса и отставанием развития. Этиология синдрома неизвестна, хотя часто выявлялась дополнительная маленькая акроцентрическая хромосома. У лиц с этим синдромом выявляются признаки, по которым можно заподозрить трисомию 22: преаурикулярные кожные выросты, антимонголоидный разрез глаз и врожденный порок сердца. Однако в отличие от синдрома трисомии 22 нередко встречаются семейные случаи синдрома «кошачьего глаза», что, вероятно, обусловлено унаследованными транслокациями. В самом деле, некоторые из этих транслокаций вовлекают хромосому 22, что может объяснить случайную схожесть аномалий при трисомии 22 и синдроме «кошачьего глаза» [Cervenka et al., 1977].

Трисомия 14

К настоящему времени описаны единичные случаи этого синдрома, и только в одном из них обнаружена немозаичная форма полной трисомии [Murken et al., 1970]. Все другие случаи были мозаичными или представляли собой частичную трисомию проксимальной части 14-й хромосомы, что дало возможность связать характерную фенотипическую картину с трисомией 14 [Martin et al., 1977; Rethoré, 1977; Wyandt, Magenis, Hecht, 1977; Johnson, Aceto, Likness, 1979]. Для большинства индивидов с трисомией 14 характерны широкий плоский нос с луковичеобразным кончиком, большой рот с опущенными углами, выступающие губы, ретрогнатия, низко расположенные уши и отставание развития. Описаны аномалии пальцев (например, контрактуры), неба и крипт-

орхизм. Подобно трисомии 22 по этим признакам можно предполагать хромосомную aberrацию, но они относительно неспецифичны, за исключением, возможно, формы рта.

Трисомия 14 встречается гораздо реже, чем трисомия 13. Это может быть следствием повышенной пренатальной летальности при трисомии 14, поскольку она относится к наиболее часто встречающимся трисомиям группы D (13—15) у спонтанных абортусов [Kajii et al., 1973; Therkelsen et al., 1974]. Среди живорожденных трисомия 14, возможно, встречается чаще, чем принято считать, но фенотипические проявления у больных не всегда достаточны, чтобы определить необходимость в генетическом консультировании. Хотя и маловероятно, но эта ситуация может быть аналогична наблюдаемой при трисомии 8, заболевании, выявляемом у детей более старшего возраста с незначительным числом аномалий, которые обычно служат показанием к хромосомному анализу [Caspersson et al., 1972].

Хромосома 14 часто вовлекается в перестройки, наблюдаемые при определенных злокачественных заболеваниях (например, лимфома Беркитта) и при некоторых синдромах с хромосомной нестабильностью (например, атаксия-телеангиэктазия) [McGaw et al., 1975].

Генетическое консультирование

Хотя описано очень мало случаев синдрома трисомии 14 для того, чтобы сделать вывод о связи возраста матери с нерасхождением хромосомы 14, по-видимому, приемлемы показания для консультирования, подобные показаниям при мозаичной или немозаичной форме трисомии 21, поскольку пожилой возраст матери коррелирует с частотой трисомии акроцентрических хромосом (группы D и G). Структурные перестройки, ведущие к утроению 14-й хромосомы, должны быть исключены, так как семейные транслокации увеличивают повторный риск. Действительно, большинство обнаруженных структурных перестроек, приводящих к избытку материала 14-й хромосомы, были унаследованными. Таким семьям должна быть предложена пренатальная диагностика.

Трисомия 9

Трисомия 9 — пример другого редко встречающегося у живорожденных синдрома. У большинства пораженных лиц выявлен мозаицизм или частичная трисомия 9-й хромосомы. Наблюдаемые пороки неспецифические и встречаются при многих других хромосомных aberrациях (см. табл. 13): микроцефалия, низко расположенные уши, узкие и косые глазные щели, ано- или микрофтальмы, широкий нос, перекрывающая нижнюю верхнюю губа, высокое арковидное небо и микрогнатия. Обнаруживаются пороки сердца, скелета и мочеполовой системы, характерны гипотония и отставание развития. Следует отметить, что описано достаточное

число случаев трипликации короткого плеча (9p), для того чтобы охарактеризовать соответствующий синдром [Rethoré, 1977]. Эти индивиды резко отстают в развитии, но жизнеспособность их не снижена. Интересно, что у взрослых индивидов с различными гематологическими нарушениями, в том числе и злокачественными, описаны случаи мозаичной формы трисомии 9. Более того, транслокации, вовлекающие хромосому 9, связанные с некоторыми формами лейкозов (например, «филадельфийская» хромосома t(9; 22q), хронический миелолейкоз [Rowley, 1977].

Генетическое консультирование

Для определения точных значений риска данных еще не достаточно. Общие принципы консультирования, по-видимому, аналогичны принципам консультирования при других трисомиях. Для выявления семейных структурных перестроек обязательно исследование кариотипа у родителей.

ТРИПЛОИДИЯ И ТЕТРАПЛОИДИЯ

Состояния, обусловленные кратным увеличением гаплоидного набора хромосом (полиплоидии), редко совместимы с жизнью; однако как тетраплоидия ($4n=92$), так и триплоидия ($3n=69$) (рис. 24) часто встречаются у спонтанных абортусов (см. главу 7). Триплоидия может быть обусловлена различными цитологическими механизмами [Beatty, 1978], включающими: 1) митотические нарушения в предшественниках половых клеток; 2) отсутствие нормального 1-го или 2-го мейотического деления у любого из родителей; 3) диспермию. Очевидно, диспермия — самый распространенный механизм развития триплоидии у человека [Kajii, Nikowa, 1977]. Задержанное оплодотворение может вызывать триплоидию у животных [Yamamoto, Inglass, 1972], но у человека это не доказанная причина триплоидии [Simpson, 1978b].

Живорожденные с триплоидией, как правило, наряду с триплоидной клеточной линией обладают клоном нормальных клеток (46/69 мозаицизм), хотя у некоторых были обнаружены только триплоидные клетки [Simpson et al., 1972; Niebuhr, 1974b]. В таких случаях обычно наблюдаются тяжелая задержка развития и множественные пороки, включающие гипертелоризм, голопроэнцефалию, микрофтальмию, колобому радужки и сетчатки, низко расположенные деформированные ушные раковины, расщелину губы и/или неба, ретрогнатию, гидроцефалию с гипоплазией или аплазией серповидного мозга и мозолистого тела, миеломенингоцеле, двойственный характер наружных половых органов у лиц мужского пола, кистозную дегенерацию почек, аплазию надпочечных желез и синдактилию. Существует также связь между

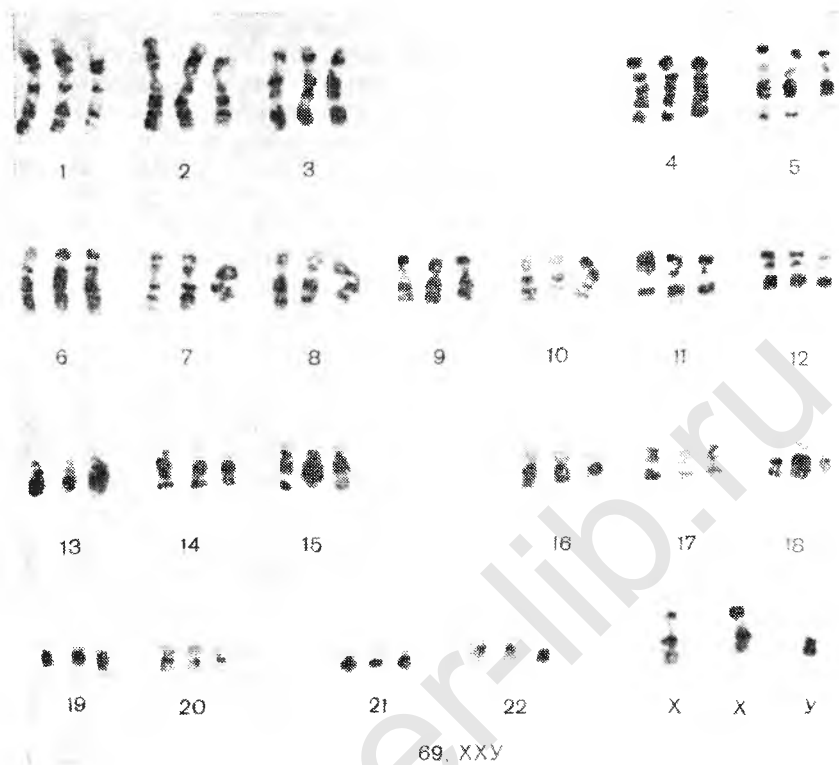


Рис. 24. Триплоидный набор хромосом. Каротины 69, XXU. Дифференциальная окраска трипсином Гимзы.

триплоидией и пузырной дегенерацией плаценты (см. главу 7); сочетание пороков развития у ребенка и пузырных изменений увеличенной плаценты предполагает триплоидию [Wertelcki, Graham, Sergovich, 1976].

Известен один случай тетраплоидии у ребенка, дожившего до года [Golbus et al., 1976], и случай мозаицизма с диплоидными и тетраплоидными клонами клеток [Kelly, Rary, 1974; Kohn et al., 1967]. В этих случаях были обнаружены множественные пороки развития, характерные для хромосомных синдромов. Хотя повторных случаев полиплоидии в семьях не встречалось, тем не менее следует рекомендовать пренатальное цитогенетическое обследование, если в анамнезе было рождение с немозаичной формой триплии тетраплоидии. Пренатальная диагностика необходима в том случае, если полиплоидия была обнаружена у абортуса, поскольку это, возможно, увеличивает повторный риск полиплоидии, а также других хромосомных aberrаций (например, трисомии) [Alberman et al., 1975; Hassold, 1980].

СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕЛЕЦИЯМИ

Синдром делеции (4p)

Синдром делеции (4p) [del (4p)] обусловлен отсутствием дистальной части короткого плеча 4-й хромосомы, а именно сегмента 4p16 [de Grouchy, Turleau, 1977]. Wolf и соавт. (1965) и Hirschhorn, Cooper, Firschein (1965) описали этот синдром независимо друг от друга, поэтому его иногда называют синдромом Вольфа — Хиршхорна.

Несмотря на то что черепно-лицевые аномалии сходны с теми, которые встречаются при других хромосомных aberrациях, при этом синдроме отмечаются и характерные для него признаки: высокий выступающий лоб, выступающее надпереносье, гипертелоризм, двусторонний эпикант, горизонтальные или с опущенными наружными углами глазные щели, экзофтальм. Нос с квадратным кончиком, а длина спинки носа приблизительно равна его ширине; в целом лицо, как считают, напоминает шлем древних греческих воинов. Часто встречаются микроцефалия и микрогнатия. Пороки развития глаз включают придосхизис, колобому радужки, катаракту и страбизм [Wilcox, 1978]. Фильтр глубокий и узкий, нередко отмечаются расщелины губы и неба. Среди других пороков развития встречаются пороки сердца, гипоспадия, пупочные грыжи, кожные ямки (в области копчика, плечевых, локтевых суставов и суставов пальцев) и различные аномалии скелета. У новорожденных постоянными признаками являются гипотония и судороги. По сочетанию характерных лицевых признаков, низкой массы тела при рождении и дефектов средней линии (например, расщелина неба, пороки сердца, гипоспадия и пупочные грыжи) можно предположить делецию (4p). Делеция характеризуется резким отставанием развития; IQ обычно ниже 20. Жизнеспособность больных различна; большинство индивидов погибает в первые годы жизни и лишь незначительная часть больных доживает до юношеского возраста [Warburton, 1973]. Краткое описание синдрома представлено в табл. 13, а более подробно он описан в работах Lea и соавт. (1967), Miller и соавт. (1970) и Guthrie и соавт. (1971).

Генетическое консультирование

Большинство случаев (90%) заболевания возникает de novo; таким образом, риск хромосомной aberrации у следующего ребенка не выше, чем ожидаемый риск с учетом возраста родителей. Интересно, что риск рождения ребенка с трисомией выше, чем повторный риск делеции (4p). Однако при мозаицизме или транслокации у одного из родителей (10% случаев) повторный риск значительно повышается. В этом случае определенно показана пренатальная диагностика, хотя эмпирических данных еще недостаточно. Фактически, поскольку небольшие структурные пере-

стройки (особенно инверсии) и мозаицизм с малым процентом аномальных клеток у родителей трудно исключить, целесообразно рекомендовать пренатальную диагностику всем семьям, где родились дети с делецией.

Синдром делеции (5p) или синдром «кошачьего крика»

В настоящее время описано большое число случаев синдрома и предполагается, что у 1% умственно отсталых детей с IQ ниже 35 (в среднем $IQ=20$) отмечается делеция (5p) [Gorlin, 1977]. Из-за необычного, монотонного крика, который издают дети в раннем неонатальном периоде, синдром получил название кошачьего крика. У больных детей отмечается круглое лицо (лунообразное) вследствие микроцефалии, гипертелоризм, широкое переносье, антимощолоидный разрез глаз и микрогнатия. Уши у них низко расположены. С возрастом лицо удлинняется, фильтр становится короче, крик теряет свою специфичность. Несмотря на тяжелую отсталость умственного развития и задержку общего развития, многие больные доживают до зрелого возраста [Niebuhr, 1971].

Генетическое консультирование

Несмотря на то что размеры делетированных участков различны, во всех случаях отсутствуют участки 5p14 и 5p15 [Niebuhr, 1972]. Делеции обычно в 90% случаев спорадические, в результате чего консультирование основывается на общих данных о риске хромосомной аномалии для родителей определенной возрастной группы. В 10% случаев отмечаются мозаицизм, несбалансированные транслокации, кольцевые хромосомы или инверсии (см. главу 1). В некоторых случаях перестройки могут быть унаследованными и обнаруживаются при анализе родительских хромосом, тогда проведение пренатальной диагностики необходимо. Как было отмечено в отношении del(4p), пренатальная диагностика может быть рекомендована и в том случае, если кариотипы родителей нормальны, так как нельзя с полной уверенностью исключить маленькие перестройки и мозаицизм с малым числом аномальных клеток.

Синдром делеции (13q)

Хотя описано много случаев делеции 13-й хромосомы, фенотипическая картина их не всегда одинакова. Это может быть обусловлено различной длиной делетированных участков, ошибочной идентификацией аномальной хромосомы либо недиагностированными сложными перестройками, приводящими к дисбалансу не 13-й, а другой хромосомы.

Наиболее характерные аномалии включают, как правило, нарушение строения наружных половых органов и аплазию (однорульную двустороннюю) большого пальца. В некоторых случаях на-

Рис. 25. Черепно-лицевые аномалии у ребенка с del (13q).



блюдаются микроцефалия, тригоцефалия или голопроэнцефалия, срастание черепных швов, закрытые роднички, большие деформированные ушные раковины, колобома радужки, гипертелоризм и гиперплазия средней части лица [Niebuhr, 1977] (рис. 25). Иногда наблюдается ассоциация делеции 13q с ретинобластомой [Yunis, Ramsay, 1978]. Несмотря на гетерогенность фенотипических проявлений, зависящих от размера и положения делетированного сегмента, среднее значение IQ составляет 50. Отмечено, что 20% детей погибают в возрасте до 6 мес [Niebuhr, 1977].

Генетическое консультирование

По крайней мере в половине случаев синдром del (13q) связан с образованием кольцевой хромосомы, что неизбежно приводит к дефициту хромосомного материала. Более того, кольцевые хромо-

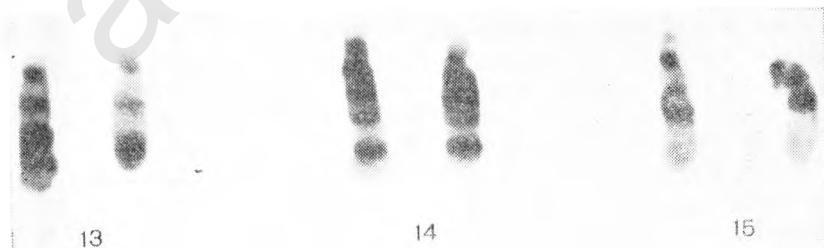


Рис. 26. Фрагмент карнотида (хромосомы 13—15 группы D) больного (см. рис. 25) с 46, XX, del(13q).

сомы часто нестабильны и ведут к делециям разного размера в разных клеточных линиях. Другие случаи обусловлены простой делецией 13q (рис. 26). Кариотипы родителей чаще всего нормальны и повторный риск не выше, чем ожидаемый с учетом возраста родителей. Иногда обнаруживаются семейные случаи транслокаций или инверсий, что обуславливает необходимость кариотипирования родителей. Пренатальная диагностика должна быть предложена всем семьям, в которых был больной ребенок, поскольку возможны скрытый мозаицизм или микроперестройки у родителей.

Синдром делеции [18p]

Несмотря на то что описано более 85 случаев синдрома, специфических признаков его не выявлено [Gorlin, 1977]. Отсталость умственного развития обычно глубокая, IQ варьирует от 25 до 75. Лицо у больных круглое с широким ртом и крупными ушами. Тяжелые черепно-лицевые аномалии (например, голопрозэнцефалия) встречаются менее часто. Больные старшего возраста отличаются низкорослостью, стоят на широко расставленных ногах, корпус наклонен вперед (см. табл. 13) [de Grouchy, Turleau, 1977]. Продолжительность жизни обычно не изменена [Miller, 1973]. Некоторые исследователи отмечают сходство симптомов этого синдрома с симптомами синдрома Тернера. Почти все известные случаи спорадические с низким повторным риском при учете возраста родителей, поскольку отмечается несколько повышенный средний возраст их [Miller, 1979].

Синдром делеции [18q]

К настоящему времени опубликованы сообщения о 95 случаях синдрома [Schinzel, Hayashi, Schmid, 1975; de Grouchy, Turleau, 1977; Wilson et al., 1979]. Для больных характерны челюстно-лицевые аномалии, которые встречаются и при других хромосомных синдромах: микроцефалия, гипоплазия средней части лица, расщелина губы или неба, рот с опущенными углами («карпий» рот). Нос у них обычно короткий, глаза глубоко посажены. Аномалии глаз включают колобому радужки, атрофию зрительных нервов и дефект роговицы. Характерны глубокие бороздки на ушных раковинах и атрезия наружного слухового прохода — необычный и потому диагностически ценный признак. Часто встречаются костно-суставные аномалии, в том числе дополнительные или гипопластичные ребра и скрытая расщелина позвоночника. Отмечаются кожные вдавления в субакромпальной и эпитрохлеарной областях, на латеральной поверхности коленных суставов или кистях. Часто встречаются гипоплазия наружных половых органов и пороки сердца.

Характерными особенностями для детей с этим синдромом являются нарушение развития, гипотония и судороги. Умствен-

ная отсталость сильно выражена (среднее значение IQ=50), но иногда уровень IQ превышает 70. Около 10% больных погибают в неонатальном периоде, но в отдельных случаях наблюдалось выживание их до 2-го десятилетия (см. табл. 13) [de Grouchy, Turleau, 1977]. В большинстве случаев заболевание sporадическое, иногда выявляются мозаицизм, транслокации и перисентрические инверсии, известны унаследованные перестройки [Simpson et al., 1979]. Если у родителей отсутствуют хромосомные перестройки, риск рождения ребенка с этой аномалией соответствует ожидаемому при данном возрасте родителей.

Синдром делеции [21q]

Делеции 21-й хромосомы могут быть обусловлены образованием кольцевой хромосомы, простой делецией и транслокациями. Основными признаками синдрома являются отсталость умственного развития, задержка роста, мышечный гипертонус, скелетные, половые и краниофациальные аномалии. Из-за микрогнатии, антимонгольского разреза глаз, больших ушных раковин и выступающего переносья было предположено, что фенотип del (21q) противоположен фенотипу трисомии 21 (так называемый контра-тип). Независимо от обоснованности этой гипотезы пороки при данном состоянии тяжелые и продолжительность жизни сокращена [de Grouchy, Turleau, 1977; Yamamoto et al., 1979]. Во многих случаях заболевание связано с унаследованными структурными перестройками, при этом повторный риск относительно высок. Для случаев, не связанных с такими перестройками, риск рождения ребенка с хромосомной аномалией, вероятно, не выше, чем риск, обусловленный возрастом родителей.

**ИЗОЛИРОВАННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ
С ПОЛИГЕННО-МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ**

Многие нарушения, отличающиеся генетическим компонентом, не проявляют определенного типа наследования. При этом хромосомные наборы нормальны и повторный риск для родственников намного ниже, чем при заболеваниях, связанных с мутацией одного гена. В большинстве случаев при рассматриваемых нарушениях в процесс вовлекается только одна система. Предполагается, что они развиваются в результате кумулятивного действия многих генов (полигенная этиология) или (что более вероятно) совместного действия факторов как внешней среды, так и генетических (мультифакториальная этиология). Хотя ни для одного заболевания, рассмотренного далее, точно не доказана полигенная или мультифакториальная природа, все же эти модели более всего удовлетворяют эмпирическим значениям повторного риска.

В настоящей главе авторы остановятся на распространенных полигенных/мультифакториальных нарушениях, с которыми, вероятнее всего, сталкиваются в своей практике акушеры и гинекологи. Будут приведены основные характеристики заболеваний, необходимые для того, чтобы врач мог ориентироваться в них, а для более детального описания и терапевтических рекомендаций необходимо обратиться к другим руководствам. Эти нарушения — самые распространенные врожденные дефекты и представляют сложности при консультировании, если врач не имеет специальной подготовки по генетике. Консультирование требует точного диагноза, знания повторного риска и основных принципов мультифакториального наследования. Следует всегда исключить патологию, вызванную хромосомными, генными нарушениями и тератогенными факторами и имеющую разную вероятность повторения и разные возможности пренатальной диагностики. Например, при изолированной расщелине неба повторный риск для siblings составляет 4%, в то же время расщелина неба с ямочками на нижней губе наследуется по аутосомно-доминантному типу.

ДЕФЕКТЫ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ

Дефекты нервной трубки — чаще всего встречающиеся пороки развития центральной нервной системы и включают в себя анэнцефалию, энцефалоцеле и spina bifida. Анэнцефалия — состояние, при котором частично или полностью отсутствуют кости черепа, а мозг рудиментарен. Заканчивается летальным исходом. Энцефалоцеле — мозговая грыжа, покрытая оболочками мозга, чаще всего затылочной локализации. Она не всегда приводит к летальному исходу, но сопровождается тяжелыми неврологическими осложнениями, а также умственной отсталостью. Spina bi-

Spina bifida возникает в результате нарушения смыкания дужек позвонков чаще всего в поясничном отделе. Кистозная расщелина позвоночника (миеломенингоцеле) характеризуется грыжевым выпячиванием мозговых оболочек, а также спинного мозга. Эта форма составляет более 90% всех случаев кистозной расщелины позвоночника. Реже встречается менингоцеле, когда в грыжевом мешке отсутствует спинной мозг. Spina bifida различается по тяжести проявлений и локализации. Если дефект небольшой, покрыт кожей и расположен в каудальном отделе позвоночника, то нормальное развитие не нарушается. Однако в 90% случаев развиваются серьезные неврологические нарушения со стороны нижних конечностей, ректального и мочевого сфинктеров. Частым осложнением (70%) миеломенингоцеле является гидроцефалия, 25% лиц со spina bifida отстают в психическом развитии.

Дефекты невральнoй трубки образуются в результате нарушения смыкания нервной трубки, происходящего в первые 4 нед внутриутробного развития [Lemire et al., 1975]. В норме смыкание краев нервной трубки начинается в шейном отделе, а затем распространяется к головному и каудальному концам эмбриона, в результате чего трубка закрывается по всей длине, но имеет отверстия — передний и задний нейропор, которые закрываются соответственно на 24-й и 26-й дни. Поверхностная эктодерма смыкается и покрывает нервную трубку.

Истинную частоту дефектов невральнoй трубки трудно определить, так как примерно в 50% случаев плод с анэнцефалией спонтанно абортруется [Nishimura et al., 1966]. В разных географических районах частота этого порока различна. Чаще всего он встречается в Уэльсе и Ирландии: почти у 1% поворождаемых. В США частота рождения детей с дефектом невральнoй трубки заметно уменьшается в направлении с севера на юг и с востока на запад (например, в Нью-Йорке она составляет 2/1000 поворождаемых, а в Лос-Анджелесе — 1/1000). Дефекты невральнoй трубки чаще встречаются у представительей европейской расы и у первых детей, чем у последующих [Janerich, 1972]. Соотношение пораженных мужского и женского пола для spina bifida составляет 0,7 : 1, а для анэнцефалии 0,45 : 1 [Leck, 1974].

Повторный риск непосредственно связан с частотой заболевания, так как обе величины отражают частоту генов данного заболевания в общем генетическом пуле. Нередко используемые в консультировании значения риска, равные 5% после рождения одного и 12% — двух пораженных sibсов, рассчитаны для популяции Британских островов и неприменимы для других популяций. Повторный риск в США, по-видимому, равен 1,5—2% после рождения одного пораженного sibса и 4—6% после двух пораженных sibсов, причем для этиологически идентичных дефектов не имеет значения, родился пробанд с анэнцефалией или spina bifida.

Особого внимания заслуживает синдром Меккеля, который характеризуется затылочной грыжей, поликистозом почек, поли-

дактильной, расщелиной неба и врожденным пороком сердца, хотя не все эти признаки присутствуют постоянно. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу и, следовательно, повторный риск равен 25%. Правильная генетическая консультация требует точного диагноза. В этой связи мертворожденные с затылочной грыжей должны подвергаться тщательному патологоанатомическому обследованию с целью выявления других аномалий. Знание синдрома особенно важно для акушеров, поскольку он легко выявляется при пренатальном обследовании.

ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Гидроцефалия характеризуется увеличением объема жидкости в полостях мозга. Самая распространенная форма — внутренняя гидроцефалия — связана с накоплением спинномозговой жидкости в желудочках мозга, что может быть обусловлено стенозом водопровода мозга, атрезией отверстий Лушки и Мажанди, пороком Арнольда — Киари или перепродукцией спинномозговой жидкости. Диагноз обычно устанавливается сканированием или при пневмоцефалографии. Частота составляет приблизительно 1/1000 новорожденных, преобладают мальчики.

Значения повторного риска в случае изолированной гидроцефалии являются предметом обсуждения. Вторичная гидроцефалия при кистозном расщеплении позвоночника или как часть синдромов должна быть рассмотрена отдельно, и повторный риск определяется основным диагнозом. Хорошо известна X-сцепленная форма гидроцефалии, обусловленная стенозом водопровода мозга [Bickers, Adams, 1949]. Она составляет 2% от всех случаев изолированной гидроцефалии. Повторный риск после рождения мальчика с этой формой гидроцефалии равен 6% (0% для девочек и 12% для мальчиков). Это говорит о том, что стеноз водопровода мозга представляет собой смешанную группу порока мультифакториальной (с низким риском повторения) и X-сцепленной этиологии [Burton, 1979]. Семьи, в которых родились дети с гидроцефалией Денди — Уокера или с гидроцефалией неизвестной этиологии, имеют повторный риск не более 2% [Bay, Kerzin, Hall, 1979; Burton, 1979]. Есть предположения, что риск рождения ребенка с дефектом нервной трубки после рождения ребенка с гидроцефалией составляет 1%.

РАСЩЕЛИНЫ ЛИЦА

Расщелины губы и неба — самые распространенные дефекты развития у человека. Они являются предметом многих исследований относительно изучения этиологии порока, а также моделью изучения дефектов, индуцированных тератогенами. Расщелины губы и/или неба встречаются при многих синдромах. По данным Gollin, Servenka, Prozonsky (1971), в 30% случаев они обусловлены мутацией одного гена. Однако только 3% всех случаев расщелин губы и/или неба попадают в эту категорию.

Расщелины губы с расщелиной неба или без нее

Расщелина губы может быть одно- или двусторонней и захватывать часть или весь альвеолярный отросток верхней челюсти. Расщелина неба иногда проявляется только расщелинной язычка или распространяется на твердое небо и альвеолярный отросток. Частота развития порока варьирует от 1,7/1000 поворожденных у представителей монголоидной расы (японцы) до 0,4/1000 у представителей негроидной расы. Соотношение полов также варьирует, причем преобладает мужской пол в европеоидной расе и женский в негроидной. Приблизительно в 80% случаев расщелины бывают односторонними и чаще расположены слева. Из всех поворожденных с изолированной расщелинной губы у 7—13% встречаются и другие аномалии, а при расщелине губы и неба у 11—14% отмечаются другие пороки развития. Ассоциированные пороки более распространены у детей с двусторонними расщелинами, чем с односторонними.

Повторный риск составляет 4% при одном пораженном sibсе или родителе, 9% при двух пораженных sibсах и 17% при пораженном родителе и sibсе. Риск немного выше, если пробаанд женского пола, и чуть ниже, если пробаанд мужского пола. Тяжесть поражения у пробаанда также влияет на величину повторного риска. Если первичный дефект — двусторонняя расщелина губы и неба, повторный риск составляет 5,7%; если расщелина губы и неба односторонняя, риск равен 4,2%; при односторонней расщелине губы риск составляет 2,5% [Poole, 1975].

При консультировании родителей, у которых родился больной ребенок, важно подчеркнуть первостепенное значение особого ухода за ребенком, необходимость хирургического лечения по достижении определенного возраста, а также возможность различных осложнений и выявления других аномалий [Winter, Tal, 1974]. Затем следует обратить их внимание на причину возникновения расщелин и повторный риск. Родители, которым сразу же сообщают о пороке развития у родившегося ребенка и которые видят его, адаптируются легче [Dar, Winter, Tal, 1974].

Расщелина неба

Расщелина неба может затрагивать твердое и мягкое небо и может быть субмукозной, что обусловлено нарушением слияния подлежащих мезодермальных элементов. Изолированная расщелина неба этиологически отлична от расщелины губы и неба или без нее. Частота изолированной расщелины неба изменяется от 0,8/1000 поворожденных у американских индейцев до 0,2/1000 у представительниц негроидной расы и 0,4/1000 у представителей европеоидной расы. Отмечается незначительное преобладание женского пола среди больных. От 35 до 50% всех больных имеют другие дефекты развития.

Повторный риск составляет 2%, если болен один sibс, 6%, если болены sibс и другой родственник, 7%, если болен родитель, и 15%, если болены sibс и родитель; эти значения по крайней мере справедливы для представителей европеоидной расы.

Расщелина губы или неба и ямочки на губе

Ямочки на слизистой оболочке верхней губы обычно расположены симметрично относительно средней линии. Это состояние наследуется как аутосомно-доминантный признак с повторным риском 50% (если предположить, что пробанд не представляет собой новой мутации). Прежде чем давать консультацию семье по поводу риска расщелины, следует быть уверенным, что она не является составной частью одного из более 30 известных моногенных синдромов, наследуемых как менделирующие признаки.

ПОРОКИ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердца встречаются у 0,1—0,5% живорожденных; оценка частоты зависит от возраста обследуемых детей. Описаны разнообразные пороки сердца, по в большинстве случаев они представлены 10—15 типами. Почти у 20% детей врожденный порок сердца характеризуется дефектом межжелудочковой перегородки, у 10% — межпредсердной перегородки, у 10% — тетрадой Фалло, у 10% — открытым артериальным протоком и у 10% — стенозом легочной артерии; в 40% случаев встречаются

Таблица 14. Повторный риск для sibсов, имеющих пробандов с врожденными пороками сердца

Аномалия	Пробанд, число	Больные, число	Sibсы, процент
Дефект межжелудочковой перегородки	212	24/543	4,4
Открытый артериальный проток	204	17/505	3,4
Тетрада Фалло	157	9/338	2,7
Дефект межпредсердной перегородки	152	11/342	3,2
Стеноз легочной артерии	146	10/345	2,9
Стеноз аорты	135	7/317	2,2
Коарктация аорты	128	5/272	1,8
Транспозиция крупных сосудов	103	4/209	1,9
Атриовентрикулярная коммуникация	73	4/151	2,6
Атрезия трехстворчатого клапана	51	1/96	1,0
Аномалия Эбштейна	42	1/96	1,1
Атрезия легочной артерии	34	1/77	1,3
Общий артериальный ствол	41	1/86	1,2
Всего . . .	1478	95/3376	

Примечание. По Nora J. J. Etiologic factors in congenital heart disease. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1971, 18, 1059.

другие аномалии, например, стеноз, или коарктация аорты, транспозиция крупных сосудов, атрезия трехстворчатого клапана, апломалия Эбштейна и общий артериальный ствол.

Врожденные пороки сердца обычно полигенной/мультифакториальной природы, в большинстве случаев повторный риск для родственников I степени колеблется от 2 до 5% (табл. 14). Примерно у 4% детей с врожденными пороками сердца выявляются хромосомные аномалии и, по-видимому, 4% пороков обусловлены мутацией одного гена, а в 2% случаев — действием тератогенных факторов.

Далее приведены краткие описания аномалий сердца, с которыми могут столкнуться в своей работе акушеры-гинекологи.

Читатели, желающие более подробно ознакомиться с проблемой, должны обратиться к специальной литературе по педиатрии и кардиологии.

Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — один из наиболее часто встречающихся пороков, составляющих примерно 20% всех случаев врожденных пороков сердца. Этот дефект может быть изолированным или составной частью сложного порока (например, при тетраде Фалло). Дефект, обусловленный несращением межжелудочковой перегородки в эмбриогенезе, может локализоваться в разных участках. Чаще всего он находится в мембранозной части под аортальным клапаном. Симптомы зависят от размера дефекта. Небольшие ДМЖП могут протекать бессимптомно, но большие дефекты приводят к: 1) образованию шунта слева направо, так как давление и сопротивляемость правого желудочка меньше, чем левого, что в свою очередь приводит к: 2) увеличению легочного кровотока; 3) легочной гипертензии; 4) и в конечном счете сердечной недостаточности. Диагностировать ДМЖП у новорожденных обычно трудно, так как повышенная легочная сопротивляемость у них создает высокое давление в правом желудочке и предотвращает шунтирование крови слева направо. Диагноз может быть поставлен с помощью аускультации, ангио- и электрокардиографических исследований, с которыми хорошо знакомы детские кардиологи. Хирургическое лечение требуется в 20% случаев, в остальных 80% дефекты закрываются спонтанно. Хирургическое лечение относительно успешно и послеоперационная смертность не превышает 1—2%.

Тетрада Фалло

Этот порок включает ДМЖП, смещение устья аорты, инфундибулярный стеноз легочной артерии или ее атрезию и, как следствие, гипертрофию правого желудочка. Цианоз развивается в результате шунта справа налево и увеличивается по мере гипертрофии правого желудочка. Тетрада Фалло составляет 10% от

всех врожденных пороков сердца; мальчики страдают чаще (3:2), чем девочки. Оперативное вмешательство необходимо, но при персистирующем цианозе прогноз для жизни неблагоприятен.

Дефект межпредсердной перегородки

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) может быть вторичным или первичным. Вторичный дефект развивается в результате нарушения закрытия обычно овального отверстия в эмбриогенезе. А более редкий первичный (ДМПП) обусловлен аномалиями эндокардиальных подушек. Вторичный ДМПП может не проявляться клинически, но если дефект достаточно большой, шунт из левого предсердия в правое приводит к увеличению легочного кровотока. Застойные явления встречаются редко, а цианоз вообще нехарактерен. Хирургическое лечение эффективно, послеоперационная смертность не превышает 1%. Порок чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Дефекты эндокардиальных подушек

Дефекты эндокардиальных подушек (ДЭП) — результат нарушения развития атриовентрикулярных подушек: эмбриональных структур, имеющих значение для нормального развития перегородок и клапанов. Дефекты варьируют от изолированного ДМПП до общего атриовентрикулярного канала с несостоятельностью нескольких клапанов. Особенно распространены недостаточность митрального клапана и стеноз легочной артерии. Клиническая картина и прогноз зависят от вида аномалии. ДЭП — самый распространенный врожденный порок сердца при трисомии 21.

Открытый артериальный проток

Этот вид аномалии связан с персистенцией протока, по которому в период эмбриогенеза кровь направляется из легочной артерии в нисходящую часть аорты. Открытый артериальный проток (ОАП) является по существу физиологическим состоянием, особенно у недоношенных детей, однако эта аномалия развития сердца относительно часто встречается и у доношенных детей, а также при эмбриопатиях, обусловленных краснухой.

Гемодинамические изменения сходны с наблюдениями при ДМЖП. Шунтирование слева направо увеличивает легочный кровоток, что приводит к легочной гипертензии. Застойные явления нехарактерны, цианоз отсутствует до тех пор, пока за счет легочной гипертензии через проток происходит компенсаторное перебрасывание крови справа налево. Женщины поражаются чаще (2:1). Операция наложения лигатуры или разделения ОАП относительно проста; ингибиторы простагландинов также облегчают закрытие протока.

Стеноз и атрезия легочной артерии

Стеноз легочной артерии (СЛА) может быть подклапанным, клапанным или надклапанным. Наиболее распространены клапанные дефекты; иногда клапан может быть закрыт почти полностью. Клинические проявления зависят от степени сужения и наличия либо отсутствия дефектов перегородки. У некоторых больных заболевание протекает бессимптомно, они развиваются нормально, однако у больных со значительной обструкцией симптомы заболевания проявляются уже на 2—3-м году жизни. Отмечается недостаточность правого сердца и цианоз в результате шунта справа налево через ДМЖП или ДМПП или сниженного сердечного выброса (периферический цианоз). Как правило, необходима хирургическая коррекция. СЛА часто встречается при краснушной эмбриопатии и при синдроме Нунаи (см. главу 4), ауто-сомно-доминантном заболевании, при котором фенотипические проявления сходны с синдромом Тернера (см. главу 10).

Стеноз аорты

Стеноз аорты (СА) бывает подклапанным, клапанным или надклапанным. Клапанный СА, вероятно, составляет довольно значительную часть пороков сердца у новорожденных. Обычно клапан аорты двустворчатый. Клапанный СА протекает бессимптомно, но заболевание в конечном счете может привести к гипертрофии левого желудочка и недостаточности левого сердца. Смерть может наступить внезапно в результате ишемии миокарда и нарушения проводимости. Показана замена аортального клапана, особенно если он двустворчатый.

Надклапанный стеноз аорты

При надклапанном СА сужение восходящей части аорты (локальное или распространенное) находится дистальнее синусов Вальсальвы. Коронарные артерии отходят проксимальнее места сужения, что приводит к повышению давления в них и развитию артеросклероза. Клинические проявления в остальном сходны с клиникой клапанного СА. Мужчины и женщины страдают одинаково часто. Этот вид порока нередко сочетается с грубыми чертами лица и аномалиями зубов, возникающими, по всей видимости, в результате гиперкальциемии и, возможно, гипервитаминоза D либо в период беременности, либо в раннем детстве.

Подклапанный стеноз аорты

При этом виде нарушения фиброзное кольцо окружает выход из левого желудочка. Заболевание часто протекает бессимптомно. Многие кардиологи считают подклапанный СА относительно распространенным дефектом, основывая свое мнение на кардиоло-

гических находках у «асимптоматичных» родственников лиц с явным подклапанным СА. Подклапанный стеноз аорты в 2 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Фиброзное кольцо обычно легко удаляется. Это состояние может наследоваться по аутосомно-доминантному типу.

Синдром гипоплазии левого сердца

Это название применяется по отношению к состоянию гипоплазии левого желудочка, которое может сочетаться с атрезией, стенозом аортального клапана, атрезией митрального клапана, стенозом его или атрезией дуги аорты. Этот синдром, по-видимому, является самой распространенной причиной сердечной недостаточности в 1-ю неделю жизни. Симптомы обычно проявляются уже через 48—72 ч после рождения. Порок не поддается хирургическому лечению и прогноз для жизни неблагоприятен.

Транспозиция крупных сосудов

При этом виде аномалии аорта отходит от правого желудочка, а ствол легочной артерии — от левого желудочка. Для выживания, очевидно, должно происходить смешение двух кровотоков, следовательно, у выживших поворожденных отмечается либо ДМЖП, ДМПП или открытое овальное окно. Несмотря на шунтирование, на 2—3-й день жизни развивается выраженный цианоз. Хотя принято считать, что транспозиция сосудов — неоперабельный порок, в некоторых случаях в настоящее время возможна хирургическая операция по методу Мастерда, при котором в несколько этапов достигается необходимое изменение кровотока. Послеоперационная смертность колеблется от 10 до 20%, что значительно выше, чем при большинстве других пороков сердца.

Общий артериальный ствол

При этом нарушении, в 2 раза чаще встречающемся у мальчиков, чем у девочек, общий сосудистый ствол дает начало аортальному, легочному и коронарному кровообращению. Во всех случаях отмечается дефект межжелудочковой перегородки и, как правило, недостаточность общих стволовых клапанов. Насыщение кислородом одинаковое во всех трех кругах кровообращения. Наблюдаются цианоз и застойные явления, и только около 30% больных переживают период поворожденности и младенчества. Прежде этот вид порока считали неоперабельным, однако в настоящее время корригирующие операции возможны и несколько смягчают прогноз.

Коарктация аорты

При коарктации аорта суживается обычно недалеко от *lig. arteriosum*. У большинства больных аортальный клапан двустворчатый. Коарктация аорты часто сочетается с открытым артериальным

протоком и ДМЖП. Артериальное давление снижено дистальнее места сужения, что приводит к компенсаторному спазму периферических сосудов и развитию коллатерального кровообращения. Тем не менее перегрузка левого желудочка может привести к застойным явлениям. Считается, что коарктация аорты является самой частой причиной застойных явлений на 2—4-й неделе жизни и чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Дети в возрасте старше 4 нед могут чувствовать себя относительно хорошо. Хирургическое лечение (анастомоз конец в конец) целесообразнее отложить, пока больной не достигнет возраста 4—5 лет. Коарктация и ДМЖП чаще всего встречаются при синдроме Тернера (см. главу 10).

Аномалия Эбштейна

При аномалии Эбштейна увеличенный трехстворчатый клапан не только эктопично расположен, но и плотно спаян со стенкой правого желудочка. Ток крови через клапан затруднен, что приводит к шунтированию через овальное отверстие в левое предсердие. Цианоз, таким образом, возникает из-за присутствия неоксигенированной крови в циркуляции. Прогноз зависит от степени обструкции; обычно выраженная обструкция приводит к смерти в детском или юношеском возрасте.

Генетическое консультирование при врожденных пороках сердца

Генетическое консультирование при любом пороке сердца должно проводиться только после установления диагноза и возможной этиологии заболевания. По мнению большинства исследователей, в 3—4% случаев пороки сердца обусловлены хромосомными аномалиями, в 4% — мутацией одного гена и в 1% — действием тератогенных факторов. В остальных случаях предполагают полигенную или мультифакториальную этиологию их.

Доказать полигенное/мультифакториальное наследование трудно, поскольку исходный материал для оценки эмпирического риска сложен для анализа; точный диагноз часто не устанавливается, далеко не всегда выполняется хромосомное исследование и не всегда исключаются известные мепделирующие заболевания. Если плод рождается мертвым, аномалия вообще может остаться невыявленной. Тем не менее во многих исследованиях получены сходные результаты. Более того, теоретический повторный риск для родственников I степени родства пробандов с полигенным признаком (см. главу 1) вполне удовлетворительно совпадает с эмпирическими данными (см. табл. 14) [Nora, McGill, McNamara, 1970a; Nora, 1971; Nora, Nora, 1976; J. Nora, A. Nora, 1978].

Самые большие серии исследований проведены Nora и соавт. (1970a, 1976) и Zetterqvist (1972), обследовавшими выборки госпитализированных детей и взрослых со многими типами пороков

сердца. Имеются также данные по коарктации аорты [Boon, Roberts, 1976; Campbell, Polani, 1961], тетраде Фалло [Boon, Farmer, Roberts, 1972], ДМПП [Williamson, 1969; Sanchez-Cascos, 1972], открытому артериальному протоку [Wilkins, 1969] и синдрому гипоплазии левого сердца [Brownell, Shokoir, 1976].

Повторный риск для родственников I степени составляет 1—4% в зависимости от типа аномалии. Та же самая аномалия встречается у родственников I степени примерно в половине случаев [Fraser, Hunter, 1975], в то время как в остальных случаях развиваются иные, чем у пробанда, пороки сердца. Обычно данные по порокам сердца не подразделяют в зависимости от пола пробанда или родственников, хотя при некоторых заболеваниях очевидно преобладают больные одного пола. При таких нарушениях повторный риск должен выводиться как функция пола. Повторный риск для родственников II и III степени не превышает 1%. Однако эти значения применимы только в том случае, если результаты цитогенетических анализов нормальны, если отсутствуют экстракардиальные пороки развития и исключены менделирующие заболевания (см. таблицы менделирующих заболеваний) [Elias, Yanagi, 1984].

К распространенным менделирующим заболеваниям, включающим пороки сердца, относятся синдром Нунан со стенозом аорты и синдром Холта — Орама. Многие более редкие синдромы также характеризуются нарушениями со стороны сердца. Иногда пороки сердца в конкретной семье развиваются в результате мутации одного гена [Zetterqvist, 1972], однако обычно при консультировании используются данные, приведенные в табл. 14. Еще раз следует подчеркнуть, что эти значения риска должны применяться только после уточнения диагноза и исключения хромосомных и менделирующих заболеваний.

Трахеопищеводная фистула и атрезия пищевода

Эти два порока развития, как правило, сочетаются, хотя атрезия пищевода и аномалии развития трахеи могут встречаться изолированно друг от друга. В 90% случаев, когда имеются оба порока, проксимальный отдел пищевода слепо заканчивается на уровне 2-го грудного позвонка, а дистальная часть его соединена с трахеей. У новорожденных отмечается повышенная секреция. После кормления у ребенка появляются кашель и рвота, нередко цианоз; часто развивается аспирационная пневмония. Произвести зондирование желудка невозможно. Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании. Хирургические операции, как правило, успешны, но при тяжелом состоянии ребенка или в присутствии других аномалий требуется провести целый ряд дополнительных процедур. Атрезия пищевода встречается и как изолированный дефект, причем чаще неполная. Трахеопищеводная фистула может быть частью VACTERL (Vertebral Anal, Cardiac, Tracheoesophageal, Renal Limb)-синдрома, который, как считают, связан с тератогенным действием прогестинов (см. главу 15).

Проведено очень мало генетических исследований, посвященных изучению подобных аномалий, но, согласно полученным данным, повторный риск соответствует значениям риска для заболеваний, наследуемых предположительно по полигенному типу. Из родословных 35 пробандов с атрезией пищевода с трахеопищеводной фистулой или без нее Schimke, Leape, Holder (1972) отметили одну, в которой у двух sibсов, двух четвероюродных и одного троюродного sibса была та же патология. Позднее были описаны и другие семейные случаи [Dennis, Nicholas, Kova, 1973; Chen, Goei, Hertzlon, 1979]. Повторный риск составляет 1—2% для родственников I степени [Chen, Goei, Hertzlon, 1979].

Атрезия двенадцатиперстной кишки и кишечника

Атрезия или частичный стеноз двенадцатиперстной кишки, тощей или подвздошной кишки характеризуется рвотой с примесью желчи, расширением кишечника выше места сужения и в конечном счете дегидратацией и электролитным дисбалансом. При этой аномалии плода часто наблюдается многоводие. Диагноз ставится с помощью рентгенологического исследования. Необходимо срочное оперативное вмешательство. Атрезия двенадцатиперстной кишки распространена при трисомии 21 и может сочетаться с кольцеобразной поджелудочной железой или пороком развития толстой кишки.

Некоторые из этих пороков могут наследоваться как менделюющие признаки. Нередки семейные случаи атрезии двенадцатиперстной кишки или кишечника, причем у больших sibсов обычно отмечается одна и та же локализация атрезии. На основании данных о кровном родстве родителей у больших sibсов McKusick (1978) считает, что аутосомно-рецессивные гены могут вызывать: 1) атрезию двенадцатиперстной кишки [Mishalany, Der Kaloustian, Ghandour, 1970; Der Kaloustian, Slim, Mishalany, 1974]; 2) множественную атрезию кишечника, характеризующуюся обструкциями в разных участках на протяжении от желудка до анального отверстия [Dallaire, Perreault, 1974]; 3) атрезию тощей кишки [Mishalany, Najjar, 1968; Blyth, Dickson, 1969]. Однако большинство случаев атрезии кишечника не является результатом мутации одного гена. Для генетического консультирования, вероятно, лучше всего предположить, что риск для следующих sibсов составляет 2—5%, но может быть равен и 25%. Если больны 2 sibса, то следует предполагать аутосомно-рецессивное наследование в данной семье.

Пилоростеноз

Мышечная гипертрофия пилорической части желудка приводит к пилоростенозу, одному из наиболее распространенных врожденных пороков развития. Больные дети рождаются без клинических проявлений, но на 2—3-й неделе жизни у них начинается рвота

«фолтаном» без примеси желчи. Развиваются дегидратация, гипокалиемический алкалоз, изменения стула и истощение. Видимая перистальтика желудка или пальпируемая гипертрофированная пилорическая часть его позволяют предположить диагноз, а рентгенологическое исследование подтверждает его. Продольное рассечение гипертрофированной мышечной массы (метод Рамштеда) относительно просто, а послеоперационная смертность очень низкая.

Генетические исследования при пилоростенозе помогли понять общие принципы полигенного наследования, особенно для признаков, при которых один пол поражается чаще другого. Пилоростеноз — относительно частое заболевание (2/1000 живорожденных), он в 5 раз чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Разные авторы [Carter, 1976; Siebers, 1978] показали, что повторный риск зависит от пола пробанда. Если пробанд мужского пола, риск для sibса мужского пола равен 5%, в то время как риск для sibса женского пола только 2,5%. Если пробанд женского пола, риск для sibса мужского пола составляет 20%, а риск для sibса женского пола только 7%. Для сыновей больных женщин риск равен 20%, а для дочерей — 7%. Для сыновей больных отцов риск не превышает 5%, а для дочерей колеблется от 2 до 5%. Подобная зависимость от пола касается и родственников II и III степени. Независимо от пола пробанда племянники, вероятно, заболевают чаще, чем племянницы, а двоюродные братья чаще, чем двоюродные сестры. Эти различия в зависимости от пола можно объяснить, если предположить, что порог на кривой генетической предрасположенности ближе к средней для мужчин, чем для женщин (см. главу 1).

Болезнь Гиршпрунга (аганглиоз кишечника)

Заболевание развивается в результате отсутствия или дефицита ганглиев интрамуральных сплетений дистального отдела толстой и прямой кишки. Участок толстой кишки, расположенный проксимальнее дефекта, расширяется и гипертрофируется, часть, в которой отсутствуют ганглии, сохраняет нормальный диаметр. Аганглиоз дистальнее селезеночного изгиба толстого кишечника встречается в 84% случаев и ограничивается ректосигмоидальным отделом в 70% случаев. Основной жалобой являются запоры, а другие желудочно-кишечные изменения развиваются вторично. Диагноз подтверждается рентгенологически, лечение хирургическое путем иссечения аганглиозного участка с последующим соединением непораженных участков. Прогноз для жизни после лечения благоприятный. Мужчины поражаются в 2 раза чаще, чем женщины.

Болезнь Гиршпрунга встречается изолированно или в сочетании с другими дефектами развития. Значения риска зависят не только от пола, но и от длины аганглиозного сегмента [Passarge, 1967]. Если пробанд мужского пола, риск для следующих sibсов

мужского пола составляет 5%, а для сибсов женского пола 2%. Если пробанд женского пола, величина риска для сибсов мужского и женского пола равна соответственно 11 и 14%. Если зона аганглиоза распространяется выше селезеночного изгиба, риск еще выше.

Дивертикул Меккеля

Желточный проток, структура, в эмбриогенезе соединяющая почечный капатик с кишечником, может встречаться у 1—2% живорожденных детей и носит название дивертикула Меккеля. Он расположен на 45—91 см проксимальнее илеоцекального соединения. У большинства индивидов не отмечается каких-либо клинических проявлений, но они могут появиться при перекручивании, перфорации, инфекции (по клинике напоминает аппендицит), инвагинации кишки или изъязвлении вследствие эктопии тканей желудка и поджелудочной железы. Лечение заключается в полной резекции дивертикула. Описаны семейные случаи порока, но семейная частота его не установлена.

Инвагинация

При инвагинации проксимальный участок кишечника входит в смежный с ним сегмент. Это состояние развивается обычно на 4—14-м месяце жизни и проявляется рвотой, абдоминальными спазмами, кровавистым желеобразным стулом с примесью слизи и шок. При этом может нарушаться кровоснабжение кишечника, что приводит к гангрене и требует резекции пораженного участка. Диагноз подтверждается рентгенологически, после коррекции водного и электролитного дисбаланса состояние может улучшиться. MacMahon (1955) определил, что повторный риск для сибсов составляет примерно 2—3%.

Диафрагмальная грыжа

Дефекты мышечного слоя диафрагмы чаще всего локализуются в левой заднебоковой части (в 90% случаев), но могут встретиться и в других участках. В результате органы брюшной полости перемещаются в грудную. Размеры грыжи зависят от размера и расположения дефекта. Тяжелые и опасные симптомы для жизни — тахипноэ, диспноэ и даже цианоз — развиваются сразу после рождения. Отмечается респираторный и сосудистый коллапс. Мальчики поражаются чаще, чем девочки. Это состояние можно заподозрить на основании ослабления дыхания, притупления перкуторного звука и перемещения органов грудной клетки. Рентгенография грудной клетки подтверждает диагноз. При больших дефектах показана срочная операция, в половине случаев заканчивающаяся успешно.

Описано относительно мало семейных случаев диафрагмальных грыж, характеризующихся отсутствием или недоразвитием только части диафрагмы [Phillipp, Skelton, 1952; Crane, 1979; Wolff, 1980]. Однако односторонняя агенезия диафрагмы, более редкое состояние с аналогичными симптомами, может наследоваться по аутосомно-рецессивному типу [Daentl, Passarge, 1972].

Омфалоцеле

Неполное закрытие передней брюшной стенки ведет к выпячиванию органов брюшной полости. Внутренности обычно покрыты тонкой оболочкой, которая часто рвется при родах. Постоянным признаком является неполный поворот кишечника. Дефект иногда может самопроизвольно закрываться: в противном случае необходимо протезирование. Несмотря на малое число проведенных генетических исследований, описаны случаи семейного накопления порока [Rott, Truckenbrecht, 1974; Osuna, Lindham, 1976]. Повторный риск для родственников I степени, по-видимому, равен 1—2% [Jorgenson, Salinas, 1979]. Омфалоцеле встречается при синдроме Беквита — Видеманна, наследуемом по аутосомно-доминантному типу.

Пупочная грыжа

Нарушение закрытия фасции эмбрионального пупочного кольца приводит к пупочной грыже. Относительно распространенный дефект чаще всего встречается у представителей негроидной расы и недоношенных детей. Пупочные грыжи встречаются при гипотиреозе, синдроме Дауна и некоторых митохондриальных заболеваниях. До возраста 5 лет лечение не является необходимым, а затем возможна хирургическая операция. Формальных генетических исследований по данному заболеванию нет, но повторный риск, вероятно, не превышает 5%.

Паховая грыжа

Паховые грыжи у детей бывают обычно косые и либо двусторонние, либо правосторонние. У мальчиков в 90% случаев отмечается гидроцеле.

Примерно у 50% больных с тестикулярной феминизацией (андрогенная нечувствительность) имеются паховые грыжи; однако лишь у небольшого числа девочек с грыжами отмечается синдром тестикулярной феминизации [German et al., 1973]. Тем не менее девочки с паховыми грыжами должны быть обследованы цитогенетически с целью исключения данного синдрома. Течение обычно бессимптомное, но в случае ущемления кишечника появляется острая боль и может развиваться гангрена, что вызывает необходимость хирургического вмешательства.

Изучению генетических аспектов паховых грыж у лиц без других аномалий уделено очень мало внимания. Однако Weimer (1949) и Edwards (1974) описали больших мужского пола в нескольких поколениях. Simpson, Morillo-Cucci, German (1974) описали две семьи, в которых паховые грыжи встречались, наоборот, только у женщин. Повторный риск, вероятно, не превышает 2—5%.

Пороки развития почек

К самым частым аномалиям почек, по-видимому, относятся агенезия почек и подковообразная почка. Двусторонняя агенезия почек — летальный порок, а односторонняя агенезия может не проявляться клинически и часто сочетается с аплазией мюллеровых протоков, неполным их слиянием или другими видами пороков. Двусторонняя агенезия чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Как и следует ожидать, повторный риск выше для sibсов, если пробанд женского пола; по данным Pescia, Evans (1977), повторный риск составляет 10%, если пробанд женского пола, и только 3%, если пробанд мужского пола. Повторный риск для односторонней агенезии почки составляет 6,3% [Bois et al., 1975].

Если в эмбриогенезе не происходит перемещения метанефроса вверх, слияние парных метанефротических структур ведет к формированию подковообразной почки, которая остается в малом тазу. Порок обычно не проявляется клинически и может быть ошибочно принят за опухоль тазовых органов. Эмпирических данных мало, но Bois и соавт. (1975) определили повторный риск для родственников I степени, равный 5,1%.

Аномалии развития мочеточников и мочевого пузыря

Закупорка мочевыводящих путей приводит к расширению органов, расположенных проксимальнее этого места, и предрасполагает к развитию инфекции и пиелонефрита. У детей закупорка мочеточников может не проявляться клинически или они могут отвлекать в росте, а в редких случаях жаловаться на боли и дизурические расстройства. Обструкция может находиться на месте выхода мочеточника из почечной лоханки, соединения мочеточника с мочевым пузырем (приводит к уретероцеле), на шейке мочевого пузыря или задних мочеточниковых клапанах. Удвоение мочеточника связано иногда с обструктивными уропатиями. В подозрительных случаях диагноз ставят с помощью рентгенографических методов. Возможна хирургическая коррекция этого нарушения, прогноз зависит от степени развившегося поражения почек.

Разные авторы [Simpson, German, 1970; Bois et al., 1975; Vredin et al., 1975] описали семейные случаи различных аномалий, связанных с закупоркой мочевых путей. Точная оценка по-

второго риска затруднительна, так как различные аномалии могут встречаться в одной родословной. Bois и соавт. (1975) определили повторный риск для сибсов как 4,2% в случае закупорки выхода мочеточников из почечной лоханки и как 5,3% при удвоении мочеточников. Vredin и соавт. (1975) отметили, что только 2,2% сибсов пробандов с везикоуретральным рефлюксом предъявляют те же жалобы, что и пробанд; однако при рентгенографическом исследовании небольшой выборки у 8 из 60 сибсов (16%) был выявлен рефлюкс. DeVargas, Evans (1977) показали, что у 10% сибсов с рефлюксом отмечается заболевание почек или мочевыводящих путей, подтвержденные рентгенологически. Повторный риск для родственников I степени пробандов с закупоркой мочеточника на месте выхода из почек, с удвоением мочеточников, везикоуретральным рефлюксом и обструкцией шейки мочевого пузыря, по-видимому, колеблется от 5 до 10%.

Экстрофия мочевого пузыря

При этом виде аномалии вследствие дефекта в нижней части брюшной стенки обнажается задняя стенка мочевого пузыря. У мальчиков при этом обычно наблюдается эписпадия, а у девочек расщепление клитора и расхождение лонного сочленения. Клитор может быть расщеплен, но, как правило, у детей истинный пол определяется без затруднения. Почти постоянным признаком является недержание мочи. Полная хирургическая коррекция не всегда возможна, в некоторых случаях мочеточники должны быть перемещены к прямой или сигмовидной кишке. После реимплантации часто развивается пиелонефрит. Семейные случаи редки [Glaser, Levis, 1964; Ives, 1978]. Повторный риск составляет, по всей видимости, около 1%.

Изолированный крипторхизм

В период эмбриогенеза может нарушаться процесс опускания яичек, и они могут локализоваться либо вдоль естественного пути их опускания, либо эктопично. Крипторхизм распространен у недоношенных детей, и только в 1% случаев встречается у доношенных мальчиков. В большинстве случаев впоследствии происходит опускание яичек. Гораздо чаще встречаются ретрактильные яички. Неопущение яичек бывает и в том случае, если изменяется их морфология. В возрасте старше 5 лет опускание яичек не уменьшает вероятности их новообразований (0,3%), что связано с внутрибрюшинным расположением их. Для стимуляции опускания яичек применяют хорионический гонадотропин, по частоте требуется и хирургическое вмешательство.

Описаны семейные случаи изолированного крипторхизма [Perrett, O'Rourke, 1969]. Прежде чем дать окончательное заключение о том, что индивид страдает изолированным крипторхизмом, следует быть уверенным в том, что наружные половые органы нор-

мальны и отсутствуют нарушения половой дифференцировки (см. главу 10). Если все эти состояния исключены, то повторный риск составляет примерно 2—5%.

Неперфорированный анус

Неперфорированный анус относится к аноректальным аномалиям, затрагивающим терминальную часть прямой кишки. Анальное отверстие может быть стенозированным, эктопичным или неперфорированным. При неперфорированном анусе на его месте определяется ямочка. Сразу же после рождения у ребенка развивается кишечная непроходимость, требующая неотложного хирургического вмешательства. Сложность операции определяется длиной отсутствующего сегмента кишки.

Описаны семейные случаи неперфорированного ануса, когда были поражены сибсы [Van Gelder, Kloeffer, 1961; Winkler, Weinstein, 1970], мать и дочь [Cozzi, Wilkinson, 1968] и только лица мужского пола, как при X-сцепленном типе наследования [Weinstein, 1965]. Хотя неперфорированный анус иногда может развиваться в результате мутации одного гена, чаще это, по-видимому, полигенное заболевание; в таком случае соответствующий повторный риск для сибсов и потомков составляет 2—5%. Стеноз анального отверстия без полной облитерации иногда может проявляться как аутосомно-доминантное заболевание [Gozzi, Wilkinson, 1968].

Неперфорированный анус встречается и при VACTERL-синдроме и синдроме каудальной регрессии. VACTERL-синдром может быть обусловлен тератогенным действием прогестинов (см. главу 15), а синдром каудальной регрессии определенно связан с сахарным диабетом у матери [Simpson, 1978c].

Врожденный вывих бедра

Вывих бедра — самый распространенный вид врожденных деформаций скелета. У детей в типичных случаях отмечается дисплазия тазобедренного сустава: уплощение вертлужной впадины и недоразвитие проксимальной части бедренной кости, что предрасполагает к вывиху. По меньшей мере в 80% случаев врожденный вывих бедра, диагностированный при рождении, исправляют соответствующим отведением в тазобедренном суставе и сгибанием бедра, позволяющим вертлужной впадине по мере роста углубиться, а связкам достигнуть нормального напряжения [Clatten, Smith, 1977].

В США этот порок редко встречается у лиц негроидной расы, но часто у индейцев [Record, Edwards, 1958]. Для представителей европеоидной расы частота среди новорожденных составляет 1/1000 [Wolf, Koch, Coleman, 1968]. Зимой этот вид порока встречается чаще, вероятно, это обусловлено тем, что детей лепеляют, придавая бедру приведенное и вытянутое положение. Ягодичное предлежание плода примерно в 14 раз увеличивает

вероятность вывиха бедра у доношенных детей. Тот факт, что положение плода, а не роды являются предрасполагающим фактором, следует из наблюдений, что ни наружный поворот, ни операция кесарева сечения заметным образом не влияют на предрасположенность к вывиху бедра [Dunn, 1976]. Соотношение женского и мужского пола среди больных составляет 5:1 [Woolf, Turner, 1969]. Преобладание женского пола, вероятно, связано с гормонально обусловленной «разболтанностью» суставов в эмбриональный и ранний неонатальный периоды. Примерно у $\frac{1}{3}$ детей отмечается двустороннее поражение, а при одностороннем гораздо чаще страдает левый сустав, чем правый [Finley, Mautsley, Busfield, 1967].

Общий повторный риск составляет примерно 6%: 4% для братьев и 8% для сестер. Если пробанд мужского пола, повторный риск выше для sibсов обоих полов. Если поражен один из родителей и один sibс, повторный риск равен 10—15%.

Косолапость

Самый частый вид косолапости — *pes equinovagus*: пятка вывернута, стопа супинирована, подошвенное сгибание стопы в голеностопном суставе. Вторая наиболее распространенная форма косолапости — *pes calcaneovalgus*, при которой стопа вывернута наружу и фиксирована в положении дорсальной флексии. Эта деформация примерно в половине случаев двусторонняя. Частота 1—2 на 1000 новорожденных, у мальчиков встречается в 2 раза чаще. Около 20% детей с косолапостью погибают из-за других тяжелых врожденных уродств, в частности кистозного расщепления позвоночника. В 10—20% косолапость сочетается с пороками, совместимыми с жизнью. При изолированной косолапости повторный риск для sibсов составляет 2% [McIntosh et al., 1954].

ЗАДЕРЖКА ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И МНОЖЕСТВЕННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ

Родители, у которых родился ребенок с отсталостью умственного развития, а также живо- или мертворожденный со множественными аномалиями или ребенок с умственной отсталостью, сочетающейся с другими пороками, часто обращаются за советом в генетическую консультацию относительно вероятности повторения подобного случая у следующего ребенка. Однако для оценки повторного риска необходимо поставить точный диагноз, что, к сожалению, удается далеко не всегда.

СТЕПЕНИ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

Распределение частот различных оценок интеллекта в достаточной степени аппроксимируется нормальным распределением, которое, однако, смещено в сторону низких значений. Такое распределение, вероятно, обусловлено аддитивным действием как средовых, так и генетических факторов с небольшой ролью каждого из них. Это соответствует модели полигенно/мультифакториального наследования. Четкие границы между умственной отсталостью и нормой отсутствуют, но обычно используются следующие критерии: при слабой степени умственной отсталости $IQ=75-50$, при средней степени — $49-35$, при тяжелой — $34-20$, при глубокой — $19-0$. Почти у 1% поворожденных отмечается тяжелая или глубокая степень отставания развития. Однако большинство из них умирают в раннем возрасте и к возрасту 7 лет умственная отсталость с IQ менее 50 обнаруживается только у 0,3—0,4% детей [Kigman, 1975; Laxova et al., 1977].

Слабая и средняя степень умственной отсталости, в отличие от тяжелой степени, может быть обусловлена многими причинами. Индивиды со слабой или средней степенью умственной отсталости находятся на левом конце кривой нормального распределения с низкими уровнями оценок интеллекта. Эта концепция подтверждается тем, что коэффициенты умственного развития sibсов пробандов со слабой или средней степенью его часто находятся между значениями IQ пробандов и средне-популяционным значением. Кроме того, существует выраженная семейная и, вероятно, генетическая предрасположенность к слабой степени умственной отсталости. С другой стороны, в область экстремально низких значений попадает большее число индивидов, чем следовало бы ожидать на основе нормального распределения признака [Penrose, 1963], что, возможно, обусловлено генными мутациями, хромосомными аномалиями и такими средовыми факторами, как родовая травма и тератогены. У значительного числа индивидов с умственной отсталостью (примерно у 40%) найти ее причину не удается.

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ И БЕЗ НИХ

Относительная частота различных причин умственной отсталости обычно устанавливается в результате обследований умственно отсталых индивидов, помещенных в инвалидные дома [Berg, 1963; Kaveggia et al., 1975; Laxova, Ridler, 1975; Penrose, 1938], наблюдаемых амбулаторно [Turner, 1975] или и тех и других [Laxova et al., 1977]. Поскольку, с одной стороны, точность диагностики зависит от опытности исследователя и сложности биохимических и цитогенетических анализов, а, с другой стороны, отсутствуют унифицированные критерии и способы регистрации, соотношения, приводимые далее, дают только представление об истинных оценках частоты этой аномалии.

Хромосомные аномалии

По данным Opitz (1977), в 10% случаев, а по данным Laxova и соавт. (1977), в 32% случаев тяжелая умственная отсталость обусловлена хромосомными аномалиями. Значительные различия в результатах этих исследований в определенной мере можно объяснить разными методами отбора. Opitz (1977) проводил исследование в инвалидном доме в Центральном Висконсине, где находятся индивиды с тяжелой или глубокой умственной отсталостью, требующие постоянного ухода и лечения. Laxova и соавт. (1977) изучали умственно отсталых детей, находящихся как в инвалидных домах, так и живущих дома.

Из 145 случаев хромосомных аномалий, выявленных Opitz (1977), 107 (74%) представляли собой синдром Дауна, в том числе один случай мозаицизма 46/47, +21 и три случая транслокационной формы синдрома Дауна 46, t (D; G). У двух индивидов была трисомия 18, у других двух анеуплоидия по половым хромосомам, у 8 человек выявлен карготип 46, del (5p) и у 26—различные структурные хромосомные аномалии. Laxova и соавт. (1977) обнаружили в исследованной выборке 32% только синдрома Дауна (47 из 146). При обследовании умственно отсталых детей, посещающих специальные школы в Новом Южном Уэльсе, синдром Дауна выявлен у 18% из всех учащихся [Turner, 1975]. Хотя аномалии аутосом подобно трисомиям 21 и 18 вызывают тяжелую или глубокую умственную отсталость, некоторые из недавно выделенных синдромов, обусловленных делециями или дупликациями, часто характеризуются средней или слабой степенью ее. Последнее характерно и для определенных полисомий по половым хромосомам (например, 48, XXXY).

Таким образом, хромосомные аномалии часто связаны с умственной отсталостью, причем самым распространенным синдромом является синдром Дауна, хотя нередко выявляются и другие хромосомные нарушения. По всей вероятности, 8—10% случаев идиопатической умственной отсталости ($IQ=75$ и ниже) в сочетании

с пороками развития, не связанными с генными синдромами или внешними причинами (например, энцефалит), обусловлены хромосомными аномалиями [Summitt, Patau, 1964; Summitt, 1969; Daly, 1970; Doyle, 1976; Magnelli, 1976].

Генные мутации

Около 12—14% случаев умственной отсталости обусловлены мутацией одного гена (табл. 15) [Turner, 1975; Laxova et al., 1977; Opitz, 1977]. Turner (1975) показал, что частота мутаций, приво-

Таблица 15. Этиологическая структура тяжелой умственной отсталости (УО) в 3 исследованных выборках детей: Мэдисон, Висконсин (США), Хартфордшир (Англия) и Сидней (Австралия)

Этиологическая группа	США, %	Англия, %	Австралия, %
Хромосомные			
Синдром Дауна	7,7	32,2	—
Другие аутосомы	2,6	0,7	4,3
Половые хромосомы	0,3	—	—
Всего . . .	10,6	32,9	4,0
Моногенные			
Аутосомно-доминантные	2,3	4,8	5,0
Аутосомно-рецессивные	7,5	4,8	11,0
X-сцепленные рецессивные	2,5	4,8	9,0
Всего . . .	12,3	14,4	25,0
Другие синдромы МПР/УО¹			
Дефекты ЦНС	13,2	13,0	14,0
Церебральный паралич	14,7	7,6	5,0
Судороги	20,9	4,1	14,0
Изолированная УО	9,7	10,3	14,0
Средовые факторы	4,0	12,3	0,0 ²
Средовые факторы	13,0	4,1	18,0
Всего . . .	98,4	98,7	65,0

¹ МПР/УО — множественные пороки развития/умственная отсталость.

² Включены в X-сцепленные рецессивные.

Модифицированные данные Laxova и соавт. (1977).

дящих к умственной отсталости, может достигать 25%: 5% — аутосомно-доминантные, 11% — аутосомно-рецессивные и 9% — X-сцепленные рецессивные.

Аутосомно-доминантные заболевания

Примерно в 5% случаев тяжелая умственная отсталость обусловлена аутосомно-доминантными заболеваниями, среди которых чаще всего встречаются туберозный склероз, акроцефалосиндактилия (синдром Аперта), нейрофиброматоз, синдром Ваарденбурга. Из 7 больших туберозным склерозом, описанных Лахова и соавт. (1977), и из 14, описанных Turner (1975), соответственно 4 и 13 представляют собой новые мутации. С точки зрения консультирования очень важно идентифицировать новые мутации, так как в таких случаях повторный риск по существу равен нулю. Для того чтобы установить, является ли данное состояние свежей мутацией, необходимо очень внимательно обследовать sibсов и родителей пробаанда для исключения минимальных проявлений заболевания. Генные мутации *de novo* связаны с пожилым возрастом родителей, что также следует учитывать при консультировании.

Аутосомно-рецессивные заболевания

Из всех случаев умственной отсталости по крайней мере в 5%, а может быть и более, она связана с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Большинство врожденных дефектов обмена наследуются именно таким образом. Часто у детей с наследственными дефектами обмена отсутствуют клинические проявления болезни при рождении и только позже наступает ухудшение их состояния (например, фенилкетонурия, галактоземия, болезнь «моча с запахом кленового сиропа», мукополисахаридозы, лейкодистрофия и липидозы). При некоторых заболеваниях весьма успешным методом лечения является диетотерапия. При состояниях с неизвестным еще первичным дефектом аутосомно-рецессивный тип наследования предполагается на основании кровного родства родителей или дефекта у нескольких sibсов. Следовательно, очень важно правильно составить родословную и обследовать всех sibсов в случаях, когда причина умственной отсталости не выяснена. Turner (1975) предполагает, что доля умственно отсталых больных с рецессивными заболеваниями составляет примерно 11%, хотя точный диагноз может быть установлен только в 6% случаев. Если диагноз рецессивного заболевания подтвердит нельзя, показано цитогенетическое обследование родителей и их потомков для исключения хромосомных перестроек (например, транслокаций), поскольку они также могут быть причиной поражения нескольких sibсов в семье.

X-Сцепленные рецессивные заболевания

По данным Turner (1975), X-сцепленные рецессивные заболевания встречаются у 3—5% детей с тяжелым отставанием умственного развития. Примерами X-сцепленных заболеваний, сопровожда-

дающихся умственной отсталостью, являются синдром Леша — Нихена, X-сцепленная гидроцефалия (стеноз водопровода мозга) и так называемая X-сцепленная умственная отсталость. Ранее считали, что последнее состояние не связано с пороками развития, и его называли синдром Ренпеншига. На самом деле ситуация оказалась более сложной. В настоящее время исследователи придают большое значение этой форме умственной отсталости, так как почти всегда при обследовании умственно отсталых индивидов отмечается преобладание лиц мужского пола, которые, вероятно, страдают именно этим заболеванием [Turner, 1975]. При X-сцепленной умственной отсталости не было выявлено никаких биохимических аномалий, однако около 30% случаев сопровождаются ломкостью X-хромосомы в участке Xq27 (X-фрагильный участок) [Gerald, 1980; Sutherland, 1979]. Для мальчиков со слабоумием и фрагильной X-хромосомой характерны гиперплазия яичек с измененной функцией их, «оттопыренные» уши и выступающая челюсть. Иногда у женщин, гетерозиготных по этому признаку, отмечается умственная отсталость [Turner et al., 1980], что, вероятно, связано с инактивацией нормальной X-хромосомы в большинстве клеток. Таким образом, для генетического консультирования важно идентифицировать пробандов мужского пола с фрагильной X-хромосомой. Кроме того, феномен фрагильности наблюдается в фибробластах, что делает возможным пренатальную диагностику заболевания.

Однако при многих других X-сцепленных нарушениях пораженные плоды мужского пола неотличимы от здоровых. В таком случае следует попытаться определить вероятность носительства заболевания в отношении матери, а затем провести пренатальную диагностику с целью определения пола плода.

Синдромы с полигенным/мультифакториальным наследованием

К полигенным мультифакториальным состояниям, характеризующимся умственной отсталостью, относятся пороки развития центральной нервной системы: дефекты нервной трубки, гидроцефалия и идиопатическая эпилепсия. Предполагается, что от 6 до 15% детей с тяжелой степенью умственной отсталости имеют первичное поражение ЦНС [Lachova et al., 1977; Opitz, 1977] (см. главу 4). Кроме того, для известных синдромов (Ланге, Прадера — Вилли и Рубинштейна — Тейби) повторный эмпирический риск (2—5%) соответствует полигенной/мультифакториальной этиологии; однако в каждом случае следует помнить о микрочромосомных перестройках.

Синдромы, обусловленные тератогенными факторами

В 4—13% случаев причиной умственной отсталости у ребенка является вредное действие средовых факторов. К ним относятся родовая травма, химические тератогены, инфекции (краснуха,

токсоплазмоз, цитомегаловирус), постнатальная инфекция (менингит, энцефалит), постнатальное нарушение питания и развития. Повторный риск ничтожно мал, причем доля случаев вследствие родовых травм и пренатальных инфекций должна снижаться по мере совершенствования медицинской помощи до родов и во время них.

Генетическое консультирование

Самое важное условие для консультирования — точный диагноз. Для этого необходимо иметь данные из истории родов и беременности, а также истории развития пробанда и проводить тщательный осмотр с целью выявления малых аномалий развития. Обязательны цитогенетические, а иногда специальные биохимические и другие методы исследования. Всегда следует исключать возможность действия тератогенов в период беременности.

Если точный диагноз установлен, консультирование опирается на знание этиологии заболевания или эмпирические данные. Если поставить диагноз не удается, то в случае рождения ребенка с умственной отсталостью, не сопровождающейся физическими аномалиями, неврологической симптоматикой и врожденными нарушениями обмена («чистая» умственная отсталость), повторный риск для sibсов составляет 14%, по данным Becker и соавт. (1977), и 19%, по данным Bartley, Hall (1978). Такой высокий повторный риск обусловлен относительно большим значением рецессивных нарушений. Как уже было отмечено, при X-сцепленной рецессивной умственной отсталости необходимо цитогенетическое обследование для выявления хрупкой X-хромосомы, что может во многом определить тактику консультирования. Если у пробанда отмечается умственная отсталость в сочетании с пороками развития, повторный риск для sibсов, вероятно, не превышает 4% [Bartley, Hall, 1978]. Для микроцефалии с задержкой психического развития и лицевыми дисморфиями повторный риск для sibсов колеблется от 6 до 11% [Bartley, Hall, 1978].

МНОЖЕСТВЕННЫЕ АНОМАЛИИ, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

Некоторые индивиды отличаются необычными чертами лица и множественными аномалиями развития, не сопровождаемыми умственной отсталостью. Такое состояние может быть результатом скорее всего мутации гена, а не хромосомной aberrации. Для врача в таком случае важно, чтобы при консультировании родители поняли, что вероятность развития умственной отсталости у их ребенка низка. Таким образом, обязательна тщательная диагностика в каждом конкретном случае. При обследовании небольшой выборки 27 пробандов с множественными аномалиями, но нормальным интеллектом Bartley и Hall (1978) не выявили

ни одного пораженного sibса, что говорит о низком повторном риске. Однако следует помнить, что синдромы дисморфии, не связанные с умственной отсталостью, могут быть и моногенными.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В СЛУЧАЯХ РОЖДЕНИЯ МЕРТВЫХ ДЕТЕЙ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ

Родители часто обращаются в консультацию по поводу мертворожденного ребенка или смерти ребенка в неонатальном периоде. Пороки развития не всегда очевидны, и в таких случаях диагноз не удастся поставить из-за неадекватного описания фенотипа пробаанда. Если вскрытие не проводилось, то консультант может полагаться только на сведения, получаемые от родителей и врача, о фенотипе ребенка. По мнению авторов, таким образом может быть поставлен только один диагноз: апэнцефалия. Если же диагноз неизвестен, консультирование затруднительно. Чтобы решить эту проблему, идеально было бы иметь фотографии, данные рентгенографического, патологоанатомического и цитогенетического обследования всех мертворожденных детей. Эти результаты могут значительно облегчить консультирование до наступления следующей беременности.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Успехи, достигнутые в вопросах медицинского контроля в пре- и неонатальном периодах, привели к увеличению относительной доли врожденных дефектов среди причин перинатальной смертности. Одновременно с этим значительно увеличились наши возможности в получении информации о развитии плода. Все это вызывает большой интерес к пренатальной диагностике генетических заболеваний. Методы пренатальной диагностики сделали возможным в большинстве случаев перейти от пассивного консультирования к консультированию, в результате которого можно исключить вероятность рождения больного ребенка [Epstein, 1974]. Целью пренатальной диагностики является определение того, поражен плод каким-либо наследственным заболеванием или нет.

Результаты пренатальных исследований более чем в 95% случаев отрицательны (табл. 16), и в этих случаях некоторые бе-

Таблица 16. Совместный опыт работы центров по пренатальной диагностике

Показания	Число исследованных беременностей	Число пораженных плодов	Аномальные плоды, %
Хромосомные аномалии:			
Носители транслокаций	370	37	10
Возраст матери 35—39 лет ¹	5301	79	1,5
То же 35 лет и более ¹	3012	79	2,6
» » 40 лет или более ¹	2796	116	4,2
Рождение ребенка с трисомией 21	2583	30	1,2
Смешанные показания	2446	44	1,8
X-сцепленные заболевания	527	235 ²	44,6
Биохимические дефекты	1032	255	24,7
Дефекты нервной трубки (ДНТ)	4344	233 ³	4,0 ⁴
Всего . . .	22 411	1098	4,9

¹ Беременности разделены на 3 группы в связи с отличием методов, применяемых в разных центрах.

² Включен один случай трисомии 21 у плода.

³ Включает 14 плодов с ДНТ, выявленных при рутинном скрининге амниотической жидкости, взятой по другим генетическим показаниям; три плода с ДНТ, когда показанием для пренатальной диагностики был случай рождения такого ребенка в данной родословной, и 66 плодов с ДНТ, когда показанием был повышенный уровень α -фетопротеина в сыворотке матери.

⁴ Показанием послужил ДНТ у родственника I степени.

ременности, для которых с помощью пренатальной диагностики исключен риск определенного генетического нарушения у плода, могут быть сохранены. С другой стороны, положительный диагноз

(т. е. выявление аномалии) позволяет будущим родителям принять определенное решение: прерывание беременности, лечение плода (когда это возможно), сохранение беременности и лечение новорожденного или сохранение беременности с последующим отказом от больного и усыновлением здорового ребенка. Выбор решения в конечном счете является правом будущих родителей, несущих за это ответственность, и безусловно на него влияют их социальное положение и этические концепции. Хотя конечная цель пренатальной диагностики — лечение и наблюдение за пораженным плодом, в настоящее время она еще не осуществима, поэтому перед супружескими парами, у которых обнаружен плод с генетическим дефектом, стоит проблема выбора решения.

Пренатальная диагностика, как правило, основывается на цитогенетических и биохимических анализах культуры клеток амниотической жидкости. Впервые амниоцентез был введен в 30-е годы, а в 1950 г. был использован для лечения эритробластоза у плода [Bevis, 1950]. Широкое признание метод получил при изучении Rh-изоиммунизации, так как его применение приводило к снижению заболеваемости матери или плода. Fuchs, Riis (1956) продемонстрировали возможность пренатальной диагностики пола плода путем исследования полового хроматина в клетках амниотической жидкости. В 1966 г. Steele и Breg разработали методику выращивания клеток амниотической жидкости в культуре ткани с получением достаточного количества клеток для каротиопического и биохимического анализов.

Следует подчеркнуть, что амниоцентезу должно предшествовать генетическое консультирование с внимательным анализом родословной. Консультант должен верифицировать диагнозы ранее пораженных родственников, удостовериться в наследственной природе дефекта, а, кроме того, должен быть помощником в разрешении психологических проблем, возникающих в процессе консультирования семьи. При консультировании следует обсудить вопросы о риске возникновения у плода генетического дефекта, об осложнениях амниоцентеза и его результатах. Отец непременно должен присутствовать на консультации и участвовать в решении вопроса о проведении амниоцентеза.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Хромосомные болезни

Как известно, частота анеуплоидий варьирует в различных исследованных популяциях. Так, в неотобранной группе 54 749 новорожденных крупные хромосомные аномалии были обнаружены в 326 случаях (0,59%) [Jacobs, 1977] (см. табл. 11). В группе доношенных детей, у которых было отмечено отставание развития, частота хромосомных аномалий увеличивается до 2,2% [Chen, Falek, 1974]; среди детей, умерших в перинатальном периоде,

частота их составляет 5,8% [Machin, 1974; Sutherland, Bauld, Bain, 1974], а у детей с подозрением на цитогенетические аномалии частота их равна 32,2% [Mulcahy, Jenkyh, 1972]. Очевидно, последнее значение зависит от тщательности отбора в группу для кариотипического обследования.

Самым распространенным показанием для пренатальной диагностики является пожилой возраст матери. Связь между синдромом Дауна и возрастом матери (см. табл. 12) отмечена еще задолго до того, как стала известна хромосомная этиология синдрома [Penrose, 1933]. Риск рождения ребенка с другой хромосомной трисомией (трисомии 13, 18, 47, XXУ, 47, XXX, 47, ХУУ) также увеличивается по мере увеличения возраста матери, но в меньшей степени [Smith, Patau, Therman, 1961; Smith, 1964]. Все эти увеличения относительны и риск в абсолютных значениях никогда не становится высоким. Не существует также четкого критерия относительно того, какой возраст женщины считать «критическим», хотя во многих центрах им считается возраст 35 или 37 лет. В связи с возрастом матери было обследовано свыше 11 000 беременностей; при этом у 2,47% плодов была обнаружена анеуплоидия. Golbus и соавт. (1979а) показали, что риск трисомии у плода, если мать находится в возрасте 35—36 лет, увеличивается с 0,9% до 7,8%, если возраст матери 43—44 года (рис. 27). Полученные значения примерно в 2 раза превышают значения частоты трисомий среди поворожденных у матерей старшего возраста [Hook, Chambers, 1977]. Различия, по-видимому, обусловлены потерей части анеуплоидных плодов в результате поздних абортс и рождения мертвых плодов [Hook, 1978а, 1978b].

Повышенный риск рождения ребенка с трисомией может быть у женщин, у которых уже был рожден ребенок с этим хромосомным дефектом. По данным Mikkelson, Stene (1970), повторный риск равен 1—2% независимо от возраста матери. Данные программы пренатальной диагностики также не указывают на связь возраста матери с повторными случаями рождения детей с трисомией 21, по все же предполагается, что повторный риск для женщины в возрасте моложе 35 лет равен примерно 0,5%, а для женщины в возрасте старше 35 лет соответствует «возрастному» риску. Родители, имеющие ребенка с трисомией, проявляют большое беспокойство по поводу здоровья будущего потомства, и в этих случаях следует обсудить возможности проведения пренатальной диагностики при последующих беременностях. Суммарные данные свидетельствуют о том, что при амниоцентезе, проведенном в связи с рождением ребенка с трисомией, хромосомные аномалии у плодов выявлены в 1,2% случаев. Эти данные, конечно, включают аномалии, ожидаемые в любой случайной выборке.

Наибольший риск хромосомной аномалии у плода отмечается у носителей сбалансированной транслокации; для разных видов транслокаций колебания риска различны. Несмотря на то что предположительно существуют равные вероятности развития мо-

носомий или трисомий у плода, моносомия все же не имеет большого клинического значения, поскольку маловероятно выживание такого плода. Риск рождения больного ребенка выше, если носителем транслокации является женщина, а не мужчина [Hamerton, 1970]. В целом в обследованной гетерогенной группе у 37 из 370 плодов был хромосомный дисбаланс.

К сожалению, не для всех видов транслокаций имеются эмпирические цифры риска, однако для самых распространенных транслокаций, требующих антенатальных исследований, такие значения получены. Около 25—45% лиц с синдромом Дауна и в результате 14/21 транслокации имеют родителя с той же транслоцированной хромосомой. Фактический (эмпирический) риск рождения ребенка с синдромом Дауна у носителей транслокации 14/21 (или 13/21, или 15/21 и 21/22) значительно ниже теоретического риска (33%). Так, если отец носитель транслокации, риск равен 2—3%, а в случае если носитель мать, риск составляет около 10% [Hamerton, 1971]. Такие значения риска являются показанием к проведению амниоцентеза.

Реципрокные транслокации, при которых обычно не вовлекаются в процесс акроцентрические хромосомы, также могут приводить к рождению ребенка с хромосомной аномалией. В идеале генетическое консультирование в каждом случае должно быть основано на специфичности транслокации. В общем же случае, если родитель с реципрокной транслокацией выявляется через индивида с хромосомной аномалией, вероятность рождения ребенка с хромосомной аномалией у матери с реципрокной транслокацией составляет около 10%, а у отца — 2—3% [Jacobs et al., 1975]. Если же реципрокная транслокация выявляется через фенотипически нормального индивида, то обычно в родословной не обнаруживаются фенотипически аномальных индивидов [Jacobs et al., 1975]; вероятно, «несбалансированные» зиготы неизменно приводят к спонтанным абортам и только зиготы с сбалансированной транслокацией развиваются.

Из совместного опыта известно, что среди многих проведенных по разным неспецифическим показаниям амниоцентезов анеу-

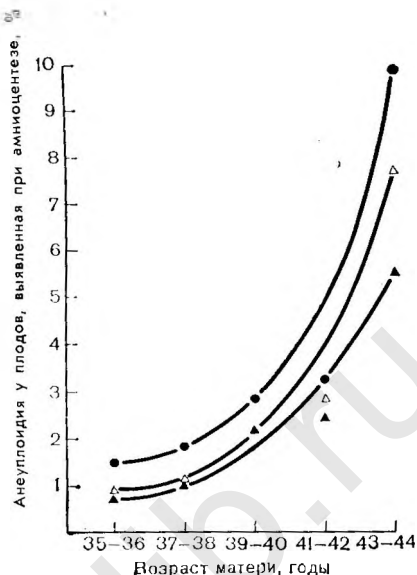


Рис. 27. Зависимость от возраста матери частоты анеуплоидий, выявляемых при амниоцентезе.

Черный кружок — все анеуплоидии; белый треугольник — все трисомии; черный треугольник — трисомия 21.

плоидия выявляется в 1,8% случаев. В будущих работах было бы полезным конкретизировать различные показания для амниоцентеза с целью обобщения данных относительно состояний, при которых увеличен риск аномалий плода. Golbus и соавт. (1979a) описали 2 случая трисомии 18 у плода, выявленной в результате амниоцентеза по поводу резкого отставания плодов в развитии во II триместре беременности, один случай триплоидии, когда показанием для амниоцентеза послужило рождение ребенка с синдромом Тернера, и случай трисомии 21, когда показанием к амниоцентезу явилось многоводие. Более подробно другие возможные показания для пренатального цитогенетического обследования рассмотрены в работе Simpson (1980c).

X-Сцепленные заболевания

Другим показанием для проведения пренатальной диагностики служит определение пола плода у беременных, которые являются или могут быть гетерозиготными носителями X-сцепленного заболевания. В постоянное время пораженный плод мужского пола может быть дифференцирован от непораженного путем изучения клеток амниотической жидкости только при синдромах Фабри, Хантера, Мешке и Лена — Нихена, при которых известны ферментные дефекты. При всех других X-сцепленных заболеваниях родители должны понять, что пренатально идентифицированный плод мужского пола может быть поражен рассматриваемым заболеванием с вероятностью 50%.

Для X-сцепленных заболеваний, при которых больные мужчины не оставляют потомства, $\frac{1}{3}$ всех случаев заболеваний представляет собой новые мутации, и мать гетерозиготна по данному признаку. Следовательно, в этом случае риск рождения следующего сына с тем же заболеванием не повышен. В некоторых случаях состояние гетерозиготности у матери может быть выявлено из анализа родословной (например, болен ее отец, у нее родился больной сын и есть больной брат, она имеет двух больных сыновей). Если же из генеалогического анализа такого заключения сделать нельзя, следует попытаться определить вероятность носительства другими методами.

Из результатов, приведенных в табл. 16, видно, что при амниоцентезе по поводу X-сцепленных заболеваний плоды мужского пола были выявлены примерно в половине случаев, т. е. близко к ожидаемым 50%. Одна ошибка в определении пола плода была сделана, когда использовался метод определения X-хроматина [Fuchs, 1966]. В настоящее время этот метод определения пола плода не используется.

Болезни обмена веществ

Значительным успехом молекулярной генетики является установление причин некоторых заболеваний, связанных с отсутствием нормально функционирующих ферментных или структурных бел-

ков, и к настоящему времени выявлено множество состояний, связанных с такими молекулярными дефектами. Большинство из них наследуются по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному рецессивному типу. У поворожденных врожденные метаболические нарушения встречаются примерно в 0,8% случаев [Polani, 1973].

Пренатальная диагностика биохимического дефекта основывается на анализе активности фермента в культуре клеток амниотической жидкости. Выращиваемые клетки по своим характеристикам роста и проявлениям биохимического фенотипа сходны с кожными фибробластами. Однако количественная оценка ферментативной специфической активности в культуре амниотической жидкости и кожных фибробластов может значительно отличаться [Kaback, Leonard, Parmley, 1971]. В связи с этим данные изучения ферментов клеток амниотической жидкости должны сопоставляться с данными активности клеток нормальной амниотической жидкости, выращенных в то же время и в тех же условиях.

Пренатальная диагностика может выполняться путем анализа амниотической жидкости *per se* или некультивированных клеток амниотической жидкости. Амниотическая жидкость может использоваться для диагностики дефектов транспорта или метаболизма аминокислот, для которых недостающий фермент в норме обнаруживается в амниотической жидкости (например, болезнь Тея — Сакса) [Frischland, 1971], или дефектов, при которых происходит накопление неуглизируемых метаболитов (адреногенитальный синдром) [Milunsky, Tulchinsky, 1977]. Однако анализ амниотической жидкости сопряжен с целым рядом сложностей, поскольку на конечный результат может влиять как примесь материнской крови и изменение белкового состава жидкости, так и неизвестное для исследователя влияние количества и качества мочи плода на состав жидкости, что еще более затрудняет интерпретацию данных. В некультивируемых клетках амниотической жидкости практически можно определить уровень активности большинства ферментов, обнаруживаемых в культивируемых клетках [Nadler, Davidson, 1969]. Однако большая изменчивость количества и жизнеспособности клеток значительно снижает надежность метода некультивируемых клеток, так как возможна ошибочная диагностика болезни Тея — Сакса и абортирование здоровых плодов [Rattazzi, Davidson, 1970].

В приложении, приводимом в конце главы, перечисляется около 40 наследственных биохимических нарушений, которые уже выявляются, и 35, которые могут быть диагностированы внутриутробно. В центрах пренатальной диагностики было проведено исследование свыше 1000 беременностей по поводу врожденных нарушений обмена; полученные положительные результаты близки к ожидаемым 25%. Более чем в половине случаев амниоцентез проводили для внутриутробной диагностики гемоглобинопатий, болезней Тея — Сакса, Помпе, другим самым распространен-

ным показанием для пренатальной диагностики был мукополисахаридоз. Программы массового скринирования по выявлению гетерозиготных носителей, проводимые в настоящее время, увеличат необходимость пренатальной диагностики редких биохимических дефектов.

Ограничивающим фактором в диагностике наследственных ферментопатий принятыми методами является фактор времени (от 4 до 8 нед), необходимого для достаточного роста клеток и ферментного анализа [Galjaard et al., 1972]. Более чувствительные методы анализа ферментов, разработанные Galjaard и соавт. (1974) и Hosli (1974), основаны на измерении ферментативной активности с помощью микроспектрофото- или микрофлуорометрии малого числа клеток. С помощью этих методов в настоящее время стал возможным анализ практически всех клинически важных лизосомных ферментов.

Самые последние достижения в биохимической диагностике основаны на том, что наследственные дефекты, идентифицируемые на уровне ДНК, могут распознаваться в любых клетках пораженного организма. Это было показано на примере α -талассемии — заболевании, обусловленном отсутствием всех четырех генов (аллелей) α -цепи. С применением методов молекулярной гибридизации стала возможной диагностика α -талассемии-1 (делеция двух генов), болезни гемоглобина H (отсутствие трех генов) и α -талассемии (отсутствие четырех генов) путем анализа ДНК, полученной из клеток амниотической жидкости [Kan et al., 1975a; Kan, Golbus, Dozy, 1976]. Этот подход должен быть использован для любого наследственного нарушения, вызванного делецией гена, для которого может быть выделена или синтезирована информационная РНК. Хотя описанный подход до сих пор применим только к гемоглинопатиям, недавние успехи, достигнутые в молекулярной генетике, предполагают, что в скором времени с помощью этого метода будут диагностироваться и другие наследственные болезни. Новейшие достижения в этой области связаны с применением рестрикционных эндонуклеаз. Эти бактериальные ферменты распознают специфические последовательности из 4—6 нуклеиновых остатков и «разрезают» ДНК в этих участках. Набор рестрикционных эндонуклеаз постоянно пополняется, каждый фермент специфичен для определенной короткой последовательности ДНК. Фрагменты ДНК могут быть разделены методом электрофореза в агарозном геле, а число и размер фрагментов позволяют картировать геном. Kan, Dozy (1978) обнаружили, что примерно 70% американских негров-гетерозигот по β^S -глобиновому гену имеют второй мутантный участок приблизительно в 5000 нуклеотидов, расположенный далее вдоль ДНК на той же хромосоме. Этот второй участок, распознаваемый эндонуклеазным методом, указывает на присутствие β^S -гена. В ДНК плода, гомозиготного по β^S -гену, после обработки эндонуклеазами обнаруживают специфические фрагменты ДНК. Поскольку ДНК идентична во всех клетках, клетки амниотической жидкости мо-

гут быть использованы для пренатальной диагностики приблизительно 80% брачных пар, гетерозиготных по серповидно-клеточной анемии. При использовании этого метода в пренатальной диагностике точно идентифицируют AA (нормальные гомозиготы), AS (признак серповидно-клеточности) и SS (серповидно-клеточная анемия) плоды [Kan, Golbus, неопубликованные данные]. Кроме того, новая рестрикционная эндонуклеаза (DdeI) «разрезает» ДНК в районе β^S -мутации, что позволяет в случае риска серповидно-клеточной анемии диагностировать ее при использовании клеток амниотической жидкости [Chang, Kan, 1981].

Дефекты невральнoй трубки

Методы пренатальной диагностики дефектов невральнoй трубки (ДНТ) основаны на измерении α -фетопротеина в амниотической жидкости. α -Фетопроtein — основной белок сыворотки плода — представляет собой гликопротеин, сходный с альбумином по относительной молекулярной массе, аминокислотной последовательности и иммунологическим характеристикам [Ruoslahti, Terry, 1976]. Концентрация α -фетопротеина в сыворотке плода достигает максимальных значений в срок между 13—15-й неделей беременности и составляет 3 мг/мл [Gitlin, Voelman, 1966]. Кривая концентраций этого белка в амниотической жидкости сходна с таковой в сыворотке крови плода, но его концентрация в сыворотке в 100 раз меньше. Brock, Sutcliffe (1972) показали, что уровень α -фетопротеина в амниотической жидкости может использоваться для диагностики ДНТ плода. Уровень белка в амниотической жидкости увеличивается и при некоторых случаях врожденного нефроза, омфалоцеле, синдроме Тернера, непроходимости желудочно-кишечного тракта, крестцовокопчиковых тератомах и несостоявшихся выкидышах. Кроме того, уровень его увеличивается за счет примеси плодной крови в амниотической жидкости. Следовательно, повышенный уровень α -фетопротеина в амниотической жидкости не является строго специфичным для ДНТ; однако он обычно указывает на поражение плода, если отсутствует примесь плодной крови.

Обобщенные данные по пренатальной диагностике ДНТ включают 150 (4,02%) случаев поражений плода из 3735 беременностей, ставших предметом исследования в связи с рождением больного ребенка, 66 (21,1%) случаев поражений плода из 313 беременностей, исследованных в связи с повышенным уровнем α -фетопротеина в материнской сыворотке, и 3 (1,0%) случая пренатального выявления поражений плода из 296 беременностей, исследованных по поводу выявления случаев ДНТ в родословной. Значения частоты различны для разных географических районов в связи с местными различиями частоты ДНТ.

В Калифорнийском университете в Сан-Франциско и Северо-Западном университете, несмотря на генетические показания к проведению амниоцентеза, проводились как цитогенетические ис-

следования клеток амниотической жидкости, так и определение уровня α -фетопротеина. В Калифорнийском университете у беременных, обследованных по поводу их возраста, в 5 случаях (0,15%) выявлена высокая концентрация этого белка, связанная, как оказалось, с ДНТ у плодов. Весьма важно, чтобы до проведения исследования женщины понимали, что ДНТ диагностируется не во всех случаях и что повышение уровня α -фетопротеина иногда может встречаться случайно (ложноположительный результат) либо обусловлено другими аномалиями. Для сведения к минимуму ложноположительных результатов необходимо проводить повторный амниоцентез и детальное ультразвуковое исследование состояния плода. Амниографию и фетоскопию рекомендуют в качестве дополнительных методов обследования, но эффективность их использования зависит от уровня подготовки и опыта специалистов на местах. Наиболее подходящим методом для проверки положительных результатов обследования была бы вторая независимая переменная. Вполне вероятно, что этой цели может служить определение уровня ацетилхолинэстеразы в амниотической жидкости, подтверждающего истинное повышение в ней уровня α -фетопротеина. Другой подход основан на определении увеличенной концентрации в амниотической жидкости быстро прилипающих клеток плода с ДНТ [Gosden, Brock, 1977]. Однако этот метод трудоемкий и неприменим к тем образцам, которые были транспортированы даже на небольшие расстояния; таким образом, он имеет ограниченную ценность.

Из всех детей с ДНТ 90% были первыми в семье; следовательно, если бы амниоцентез проводили всем беременным, у которых первый ребенок родился с ДНТ, частота заболевания была бы снижена только на 10%. В связи с этим большой интерес проявляется к диагностическому тесту, основанному на определении уровня α -фетопротеина в сыворотке матери с целью проспективного обследования всех беременных. После того как была установлена возможность выявления ДНТ у плода при скрининговании материнской сыворотки, в Великобритании в 1977 г. было проведено исследование более 18 000 одноплодных и 150 многоплодных беременностей в сроке 16—18 нед. Уровень сывороточного α -фетопротеина, превышающий в $2\frac{1}{2}$ раза среднее значение, рассматривали как отклонение от нормы. Данные тотального обследования (примерно 80%) дают основание предполагать, что число поворожденных с ДНТ могло бы быть сокращено более чем в 2 раза при широком использовании метода. Сходные данные получены и американскими учеными [Marcí, 1978]. Примерно у 4,5% беременных уровень α -фетопротеина был в пределах нормы или несколько превышал его; все они пуждались в повторном исследовании у них крови и ультразвуковом обследовании. Примерно в половине этих случаев повторный анализ сыворотки не выявил отклонений от нормы либо при ультрасонографии были выявлены многоплодие или несостоявшиеся выкидыши; в конечном итоге 2% женщин необходимо было провести

амниоцентез для определения содержания α -фетопротеина в амниотической жидкости. В США в 5—10% случаев при этом выявляют плоды с ДНТ.

Проблемы, возникающие при выполнении программ скрининга беременных, включают: 1) обеспокоенность женщин, у которых уровень α -фетопротеина оказался повышенным по физиологическим причинам, например, при многоплодии или несостоявшемся выкидыше; 2) психологическая травма, полученная женщиной в связи с рождением у нее ребенка с ДНТ, отказавшейся во время беременности от исследования сыворотки; 3) психологическая травма, связанная с рождением ребенка с ДНТ у женщин с ложноотрицательным результатом исследования крови; 4) психологическая травма у женщин, у которых родился ребенок с хромосомной аномалией, так как скрининг сыворотки не исключает риска рождения ребенка с хромосомной патологией; 5) спонтанный аборт после проведения амниоцентеза. Относительно последнего пункта следует подчеркнуть, что есть данные о повышенной частоте абортос после амниоцентезов, проведенных в связи с повышенным содержанием α -фетопротеина в сыворотке беременной [Bennett et al., 1978]. Очевидно, что необходимо разработать образовательные программы для врачей и населения для решения указанных проблем.

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С АМНИОЦЕНТЕЗОМ

Из всех беременных, подвергающихся пренатальному обследованию, немного более чем у 1% определяют многоплодие. При недиагностированной многоплодной беременности жидкость будет получена только из одного амниотического мешка, в связи с чем состояние другого близнеца не будет известно. При диагностированной близнецовой беременности образцы жидкости почти всегда могут быть получены из обоих амниотических мешков [Golbus et al., 1979a; Elias et al., 1980b]. После амниоцентеза пораженный плод может быть абортирован, а здоровый сохранен [Aberg et al., 1978]. С этой точки зрения, по-видимому, целесообразно проведение ультразвукографии до амниоцентеза, что, кроме того, позволит диагностировать несостоявшийся выкидыш и определить срок беременности. К сожалению, ультразвукография даже в опытных руках не снижает ни частоту повторного амниоцентеза, ни частоту загрязнения образцов кровью [Karp et al., 1977; Pohler et al., 1978; Levine et al., 1978].

В некоторых случаях необходимо проведение повторного амниоцентеза из-за недостаточного количества амниотической жидкости или отсутствия роста клеток. Анализ обширного материала показал, что повторное проведение амниоцентеза требуется примерно в 10% случаев [NICHD, 1976; Simpson et al., 1976]. Получение амниотической жидкости зависит во многом от опытности врача и срока беременности, в которой проводится амниоцентез; если он проводится на 16-й неделе, то частота неудач в получении

нии жидкости не превышает 1%, а процент отсутствия роста клеток не превышает 2% [Golbus et al., 1979a].

Одной из проблем в интерпретации результатов хромосомных исследований является мозаицизм. В большинстве случаев гипо- и гиперплоидные наборы хромосом встречаются лишь в небольшом числе клеток амниотической жидкости, что, вероятно, обусловлено случайной потерей или увеличением числа хромосом. Однако все же описано несколько случаев пренатально диагностированного мозаицизма [Bloom et al., 1974; Sutherland, Dowser-Riley, Bain, 1975; Milunsky, Atkins, 1977; Golbus et al., 1979a]. Лучшим методом диагностики мозаицизма является кариотипирование клонов [Cox et al., 1974] и клонирование параллельных культур. Обычно в культуре клеток обнаруживаются единичные трисомные клетки, но трисомия по одной и той же хромосоме в параллельных клонах свидетельствует об истинном мозаицизме.

К одной из самых важных проблем относится получение и сообщение правильных результатов. Родители должны быть информированы о том, что пренатальная диагностика не всегда безошибочна и что полученные результаты не всегда отражают истинное состояние плода. Известен целый ряд ошибок, к счастью, не вызвавших значительных осложнений и обусловленных культивированием клеток материнского происхождения, а также связанных с сообщением неверных результатов [Golbus, 1976]. Число подобных ошибок уменьшается благодаря совершенствованию современных методов исследований. Golbus и соавт. (1979a) подчеркивают пользу опыта и отмечают, что число ошибок снизилось вдвое после проведения ими первой 1000 анализов. Даже если кариотип определен верно, его клиническое значение для плода не всегда известно. Демонстративным примером являются 47,XYУ и 47,XXX кариотипы, которые не представляют собой «норму», но и не всегда связаны с дисморфическими признаками и тяжелой умственной отсталостью. К сожалению, авторы не располагают точными данными о риске для 47,XYУ мужчин быть социально неадаптированными или для 47,XXX женщин быть умственно неполноценными, а также не знают вероятности образования у них гамет с аномальным набором хромосом.

Все имеющиеся данные о спонтанных абортах после амниоцентеза, проведенного в ранние сроки беременности, очень отличаются друг от друга. По данным исследований Национального института здоровья детей и развития человека [NICHD, 1976], процент спонтанных абортос после амниоцентеза составляет 3,3, а в контроле — 3,4. В работе канадских исследователей также не обнаружено увеличения числа спонтанных абортос вследствие амниоцентеза [Simpson et al., 1976]. Однако согласно результатам, полученным в Великобритании, гибель плодов, связанная с амниоцентезом, составляет на 1,5% больше, чем в контрольной группе [Medical Research Council Working Party on Amniocentesis, 1978]. Одна из проблем в этом исследовании связана с подбором контроля. Другая проблема заключается в том, что показания к

амниоцентезу в разных исследованиях различны. Из всех случаев амниоцентеза 10% проводят в связи с рождением ребенка с ДНТ и 30% в связи с повышением содержания α -фетопротеина в сыворотке крови матери. Это может приводить к относительно-му занижению оценок частоты спонтанных абортв в контроле и очевидному завышению оценки частоты абортв у обследованных, что, возможно, и объясняет полученное увеличение частоты спонтанных абортв после амниоцентеза. Согласно данным большинства исследователей США, частота абортв после амниоцентеза не превышает 0,5%.

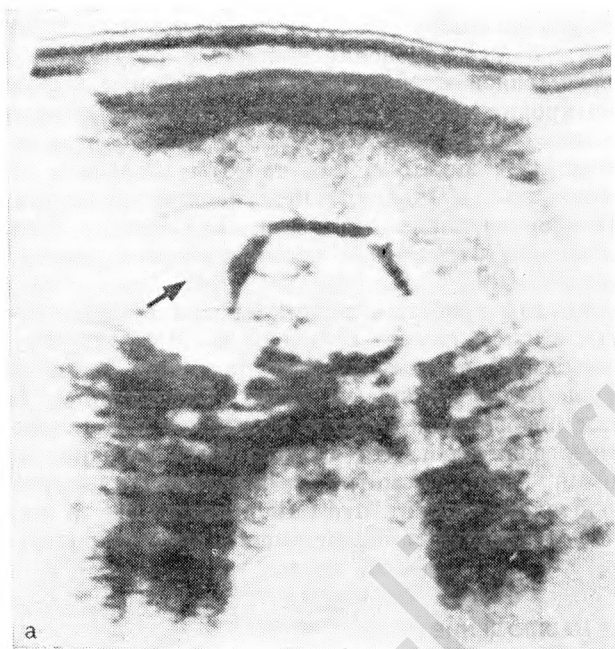
Самая сложная проблема возникает при обнаружении аномалии у плода. В этом случае родители должны прийти к определенному решению, на чем следует подробно остановиться при консультировании супружеской пары. Селективные абортв по генетическим показаниям нередко вызывают чувство вины и подавленности у родителей, что должно быть устранено [Blumber, Golbus, Hanson, 1975]. Несмотря на эмоциональную травму, большинство родителей считают, что они приняли бы то же решение, и предпочитают прерывать беременность, нежели родить больного ребенка.

ВИЗУАЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Для многих менделирующих заболеваний и большинства мультифакториальных врожденных пороков развития не обнаружено биохимических или хромосомных нарушений. В таких случаях пренатальная диагностика основывается на методах прямого и непрямого визуального наблюдения плода, к которым относятся ультрасоно- и рентгенография.

С введением серой шкалы и ультрасонографии в режиме реального времени стало возможным диагностировать внутриутробно целый ряд врожденных дефектов (рис. 28) [Hobbis et al., 1979], в том числе анэнцефалию [Campbell et al., 1972], мнеломенингоцеле [Campbell et al., 1975], омфалоцеле [Roberts, 1978], поликистоз почек [Bartley et al., 1977], гидроцефалию [Lee, Wagren, 1977] и атрезию двенадцатиперстной кишки [Loveday, Barr, Aitken, 1975] (приложение в конце главы). Гидроцефалия диагностируется путем измерения размеров желудочков, которые могут быть значительно увеличены даже при нормальном биариетальном диаметре [Filly, Golbus, неопубликованные данные]. С помощью ультрасонографии возможно также определить длину бедренной и плечевой костей. Эта техника была применена для контроля развития двух плодов с ахондроплазией и пренатальной диагностики рецессивной формы метатропной карликовости [Filly et al., 1974].

Метод прямой рентгенографии был использован для диагностики карликовости типа Сальдино — Нунан [Richardson et al., 1977] и выявления аномалий лучевой кости у плода с целью исключения синдрома тромбоцитопении с аплазией лучевой кос-



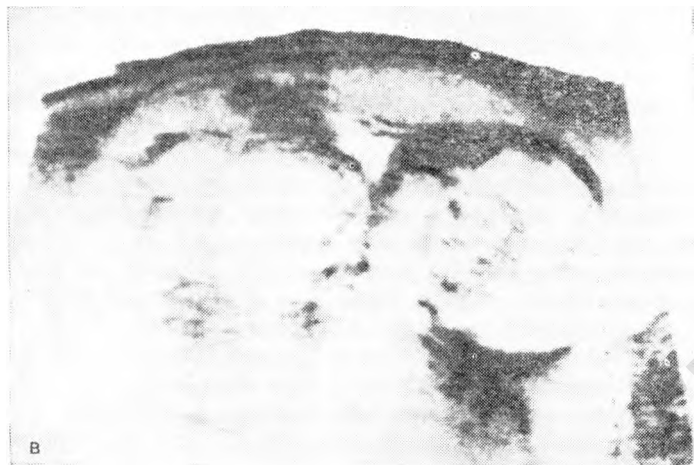


Рис. 28. Аномалии, выявляемые при ультразвукографии.
а — затылочное энцефалоцеле; б — кистозная гидрома; в, г — гидранэнцефалия.

ти [Omenn et al., 1973]. Однако есть сообщения, что при рентгенографии на 20-й неделе беременности плоды с ахондроплазией и инфантильным остеопорозом скелета не были выявлены [Golbus, Hall, 1974; Golbus, Koerper, Hall., 1976]. При контрастной рентгенографии используется водорастворимая краска для определения акта глотания у плода с целью выявления атрезии пищевода или двенадцатиперстной кишки [Duenhoelter et al., 1976]. Этот метод позволяет получить изображение очертаний плода, что имеет значения для диагностики аномальных размеров его или карликовости с короткими конечностями [Golbus et al., 1977]. Однако со временем методы прямой и контрастной рентгенографии все же вытеснятся методом ультрасонографии.

Прямое наблюдение за плодом осуществляется при местной анестезии с помощью фиброэндоскопа. Эндоскоп, в котором находятся твердые кристаллы, окруженные волокнами, собирающими проходящий свет, имеет диаметр 1,7 мм, а внешний диаметр вводимой канюли равен 2,2 мм. Этот метод позволяет иногда видеть отдельные части плода, но полный обзор его удается сделать очень редко, поскольку фокусное расстояние составляет 1—2 см. Тем не менее имеются сообщения о 6 обследованных методом фетоскопии беременных с риском рождения ребенка с синдромом Эллиса — Ван-Кревельда или аутосомно-доминантным синдромом расщепления кисти [Golbus, неопубликованные данные]. В результате выявления полидактилии у одного плода был поставлен диагноз синдрома Эллиса — Ван-Кревельда, который был подтвержден после окончания беременности [Mahoney, Hobbins, 1977]. Вероятно, что рассмотренный метод будет играть определенную роль в пренатальной диагностике и в дальнейшем.

БИОПСИЯ ТКАНЕЙ ПЛОДА

Метод фетоскопии применяют главным образом для получения биоптата тканей плода, отличных от присутствующих в амниотической жидкости. Многие наследственные заболевания, не сопровождающиеся изменениями состава амниотической жидкости, диагностируются путем исследования других тканей или клеток плода, чаще всего образцов плодной крови. Получение крови плода производят путем забора ее из пуповинных или плацентарных сосудов, видимых при фетоскопии [Hobbins, Mahoney, 1975; Rodock, 1980]. Иногда, когда невозможно использовать фетоскоп, забор крови из плаценты производят иглой 20-го калибра под прямым ультразвуковым контролем [Kan et al., 1974b; Golbus, Kau, Naglich-Craig, 1976]. При обоих методах образцы могут содержать смесь крови матери и плода. Поскольку эритроциты плода имеют больший объем, чем клетки взрослого, их определяют именно по этому признаку [Kazazian et al., 1972].

Основная аномалия, которую можно обнаружить подобным образом, — это нарушение структуры и синтеза гемоглобина. Хотя основным гемоглобином, который синтезируется у плода в первые

месяцы, является HbF, состоящий из α - и γ -цепей, с 9-й недели у плода происходит также синтез β -цепей. Следовательно, возможно выявлять дефекты синтеза гемоглобина (β -талассемия) и его структуры (серповидно-клеточная анемия) у плода. После появления первых сообщений о пренатальной диагностике β -талассемии [Kan et al., 1975b; Kan, Golbus, Dozy, 1976b] и серповидноклеточной анемии [Kan, Golbus, Trecartin, 1976a] было проведено исследование крови плода более чем у 1500 беременных, у которых отмечался риск рождения ребенка с гемоглобинопатией. Для этого анализа требуется 10 мл крови плода, а примесь материнской крови не представляет неразрешимой проблемы. Общий уровень глобинового синтеза в клетках плода более чем в 500 раз превышает уровень его в материнских клетках; таким образом, даже несмотря на то что синтез β -цепей составляет примерно 50% от общего синтеза их в клетках крови матери и лишь 5% от общего синтеза в клетках плода, роль материнских клеток в уровне радиоактивности β -цепей исследуемого образца невелика [Nathan, Alter, Frigoletto, 1975]. Образцы крови из плацентарных сосудов с малым содержанием плодных клеток обогащаются ими путем дифференциальной агглютинации с использованием антигенов анти-*i*. Поскольку антиген *i* присутствует только на клетках плода, после дифференциальной агглютинации концентрация клеток плода составляет 75—100% без селективной потери клеток, содержащих HbA [Kan et al., 1974a]. Небольшая потеря клеток плода в результате этой процедуры полностью компенсируется обогащением образца. Для образцов крови, полученной из пуповины, которые обычно состоят из чистой крови плода, необходимость в проведении подобных мероприятий отпадает.

На начальных этапах попытки получения крови плода нередко заканчивались его гибелью. Однако, как и все новые методы, самые первые эксперименты всегда сопряжены с непредвиденными трудностями, которые удается избежать с помощью модификаций метода, и безопасность процедуры увеличивается по мере накопления опыта. В настоящее время у опытного врача вероятность гибели плода и спонтанного аборта при фетоскопии с получением крови плода составляет примерно 5% [Mahoney, Hobbins, 1979]. Забор крови плода должен проводиться на 18-й неделе беременности, так как по мере увеличения срока проба крови будет представлять меньший объем от общего объема крови плода.

Вероятно, в будущем эритроциты плода будут использоваться не только для анализа гемоглобина. Некоторые наследственные дефекты эритроцитарных ферментов или структурных компонентов приводят к развитию гемолитических анемий. Такие нарушения теоретически могут диагностироваться пренатально, если в эритроцитах плода, как и в эритроцитах взрослых, можно выявить характерные для этих состояний изменения. Кроме того, эритроциты плода могут содержать ферменты, не присутствующие

в амниотической жидкости и ее клетках, но типичные для других тканей. Примером может служить аргиназа, дефицит которой вызывает гипераргининемию с прогрессирующими неврологическими нарушениями. Хотя предполагается, что причиной болезни является дефицит печеночной аргиназы, ее можно определять и в эритроцитах плода, что создает возможность пренатальной диагностики заболевания [Spector, Cererbaum, Bernard, 1977].

При получении эритроцитов из плаценты в пробе одновременно содержатся и другие компоненты плодной крови. Это обстоятельство было использовано для измерения активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови плода как маркера мышечной дистрофии Дюшенна. Это X-сцепленное заболевание сопровождается значительным повышением уровня сывороточной КФК у больных предположительно вследствие выхода фермента из пораженных мышечных волокон [Zundel, Tyler, 1965]. Предположение, что патологический процесс может начинаться очень рано, вызывая увеличение уровня плазменной КФК у плода, привело к попыткам внутриутробной диагностики данного состояния [Mahoney et al., 1977]. Были обследованы 24 плода мужского пола с риском миодистрофии Дюшенна; в результате в трех случаях был поставлен ложноотрицательный диагноз и в одном, вероятно, положительный диагноз [Golbus et al., 1979b]. Полученные данные указывают на то, что используемый метод не всегда позволяет выявлять заболевание пренатально и, таким образом, уровень КФК у плода не может иметь определяющего значения для принятия решения о продолжении или прерывании беременности.

Целый ряд генетически важных сывороточных белков начинают синтезироваться на ранних стадиях развития [Gitlin, Biasucci, 1969]. Особого внимания с точки зрения пренатальной диагностики заслуживает фактор свертывания VIII, нарушающийся при гемофилии А. Этот фактор может быть определен как с помощью иммунологических методов, так и с помощью анализа его активности у плодов на 14—16-й неделе беременности [Holmber et al., 1974]. К настоящему времени проведена пренатальная диагностика большого числа плодов с риском развития у них гемофилии А и, если степень достоверности диагноза останется высокой, потребность в такой процедуре будет увеличиваться [Firshein et al., 1979]. К другим важным с генетической точки зрения белкам, входящим в состав плодной сыворотки, относятся иммуноглобулины, ингибитор С'-эстеразы (который дефектен или отсутствует при ангионевротическом отеке), перуллоплазмин (снижен при болезни Вильсона), α_1 -антитрипсин (дефектен или отсутствует при определенных наследственных формах хронической эмфиземы легких и цирроза печени), фибриноген (изменен при различных дисфибриногенемиях или отсутствует при афибриногенемии) и комплемент. Пренатальная диагностика указанных состояний может быть выполнена с помощью фетоскопии и анализа крови плода.

Кроме эритроцитов, в пренатальной диагностике генетических нарушений могут быть использованы и другие форменные элементы крови плода.

1. Тяжелые сочетанные иммунодефицитные состояния — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся функциональной недостаточностью Т- и В-клеток с нарушением клеточного и гуморального иммунитета. После 15-й недели беременности лимфоциты плода чувствительны к стимуляции фитогемагглютинином (ФГА) [Stites, Car., Fudenberg, 1974]. Был разработан мигри-ФГА стимулирующий тест, для проведения которого необходимо только 2500 лимфоцитов, и определены оптимальные условия тестирования лимфоцитов плода.

Метод позволяет определять иммунологический статус плода *in utero*.

2. X-сцепленный синдром Вискотта — Олдрича, признаками которого являются экзема, тромбоцитопения, и повторные инфекции. Смерть наступает от инфекций, кровотечений или злокачественного перерождения лимфоэпителиальных клеток [Rosen, 1974]. Тромбоциты пораженных мужчин и плодов мужского пола примерно на $\frac{1}{3}$ меньше, чем в контроле [Grottum et al., 1969], что позволяет пренатально диагностировать синдром.

3. Болезнь накопления гликогена, тип I (болезнь Гирке), наследуется по аутосомно-рецессивному типу; характеризуется гипогликемией, гиперлипемией, гиперлактацидемией и гепатомегалией. Это заболевание обусловлено снижением активности глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Ф) [Cori, Cori, 1952]. Недавно было доказано, что и тромбоциты содержат Г-6-Ф, по активности которой можно определить степень недостаточности фермента [Soyama et al., 1973; Negishi et al., 1974]. К настоящему времени завершается разработка микрометода, который, вероятно, обеспечит возможность пренатальной диагностики болезни накопления гликогена типа I (болезнь Гирке).

Другой тканью, кроме крови, которую получали при биопсии плода, является кожа [Valenti, 1972]. Имеются данные по использованию биоптата кожи плода для диагностики аутосомно-доминантного ихтиоза [Golbus et al., 1980], аутосомно-рецессивного ихтиоза (синдром арлекина) [Elias et al., 1980b], буллезного эпидермолиза [Rodeck, Eady, Gosden, 1980]. Хотя и существует возможность получить достаточное количество фибробластов для проведения каротинирования и биохимических исследований, что в некоторой степени ускоряет получение конечных результатов по сравнению с культурой клеток амниотической жидкости, обычно выгрыз во времени не окупает той опасности, которой подвергается плод. Число метаболических нарушений, диагностируемых в культуре кожных фибробластов и не диагностируемых в клетках амниотической жидкости, слишком мало, чтобы метод биопсии кожи приобрел преимущества. Однако биопсия мышц может оказать существенную помощь в пренатальной диагностике миопатий.

Принципиально иной подход к проблеме получения клеток плода заключается в том, чтобы получать клетки его крови, которые проникли через плацентарный барьер в кровотоки матери. Это осуществляется путем разделения флуоресцентно-активированных клеток в соответствии с их размерами и количеством флуоресцентного красителя, связанного с клеткой. Хотя метод используется для обогащения клеточной популяции клетками плода, ни Т-, ни В-клеточные митогены не стимулировали клетки плода к делению [Schroeder et al., 1977]. Изучение хромосомного набора клеток, не вступивших в митоз, невозможно. Другая трудность заключается в том, что белые клетки крови от предыдущей беременности были обнаружены в кровотоке матери более чем через год [Schroeder, Tiilikainen, de la Chappelle, 1974]. Пока трудно сказать, будут ли преодолены эти трудности и будет ли эффективен данный метод в отношении пренатальной диагностики.

Вероятно, многие аутосомно-доминантные заболевания не могут быть идентифицированы по продукту аномального гена. Некоторые из них, так же как и некоторые Х-сцепленные заболевания, могут выявляться у плода путем использования сцепленных генетических маркеров. С возрастающей частотой обнаруживаются гены легко определяемых биохимических или иммунологических маркеров, которые тесно сцеплены с генами наследственных заболеваний [McKusick, Ruddle, 1977]. Сущность метода заключается в выявлении у плода генетического маркера, который тесно сцеплен с мутантным геном, вызывающим заболевание. В потенциально информативной ситуации носитель «вредного» гена также гетерозиготен по сцепленному с ним маркерному гену, а супруг(а) гомозиготен по рецессивному гену в маркерном локусе. При изучении наследования этого маркерного признака можно косвенно сделать заключение о том, был ли передан «вредный» ген плоду.

Большое значение имеет близость маркерного локуса к мутантному локусу на хромосоме, так как частота кроссинговера пропорциональна расстоянию между локусами и игнорирование ее может привести к ошибкам.

Впервые анализ сцепления был применен при аутосомно-доминантной форме миотонической дистрофии [Schrott, Karp, Omen, 1973]. Ген этого заболевания тесно сцеплен с геном признака секреции АВН [Renwick et al., 1971]. Поскольку по амниотической жидкости можно оценить секрецию АВН у плода [Harger et al., 1971], метод сцепления генов был применен для пренатальной диагностики [Insley et al., 1976]. Другие ценные для пренатальной диагностики группы сцепления включают в себя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу и гемофилию А [Edgell et al., 1978], локусы HLA и различные компоненты комплемента, HLA и дефицит 21-гидроксилазы надпочечников [DuPont et al., 1977],

а также НЛА и доминантно наследуемую спинномозжечковую атаксию [Boyer, Graham, 1965; Jackson et al., 1977]. Последняя достаточно тесная группа сцепления дает возможность пренатально диагностировать заболевание, которое обычно проявляется у взрослых.

Ряд известных нарушений обмена веществ проявляется только в одном или двух видах тканей организма, которые не могут быть получены ни из амниотической жидкости, ни при биопсии плода. Поскольку каждая клетка содержит полный набор генов, проблема заключается в том, чтобы активировать нефункционирующие гены в клетках, которые доступны для анализа. Это может быть достигнуто при помощи метода слияния клеток плода, полученных из амниотической жидкости, с клетками-«активаторами», в норме продуцирующими интересующий фермент. Такой подход был использован в экспериментах по гибридизации соматических клеток, когда удалось пронаблюдать, как ядра фибробластов или лейкоцитов начали синтезировать альбумин после слияния их с клетками гепатомы [Peterson, Weiss, 1972; Darlington, Bernhard, Ruddle, 1974]. Ген альбумина в норме функционирует только в печеночных клетках, но он может быть активирован в фибробластах и лейкоцитах клетками гепатомы. Успешное развитие метода активации нефункционирующих генов имело бы особенно важное значение для пренатальной диагностики таких состояний, как нарушения синтеза мочевины, определенные типы мукополисахаридоза, миопатии и фенилкетонурия.

Предполагается, что в перспективе с помощью пренатальной диагностики будут возможны лечение пораженного плода и коррекция дефекта. Однако маловероятно, что для заболеваний с физическими аномалиями, таких, как синдромы анеуплоидий, будут разработаны эффективные методы коррекции или превентивной терапии. Более того, по крайней мере при некоторых нарушениях обмена веществ у плода могут развиваться необратимые повреждения уже ко времени проведения пренатальной диагностики.

В статье Fox, Littlefield (1971) произведена оценка возможностей и ответственности генной терапии, ее ограничения и опасности. Даже если будут разработаны методы генной коррекции, плод не может быть первым объектом для подобных экспериментов.

В пренатальной диагностике уже достигнуты значительные успехи, да и в будущем в этом отношении открываются большие перспективы. Число заболеваний, диагностируемых внутриутробно, несомненно, будет увеличиваться, и амниоцентез станет обычной процедурой для женщины, подверженной риску рождения у них ребенка с наследственной патологией. Рутинное обследование должно проводиться совместно с анализом метафазных хромосом и микроанализом клеток для диагностики биохимических нарушений.

Приложение. Пренатально диагностируемые биохимические нарушения

Болезнь	Дефект	Пренатальная диагностика
Акаталазия	Каталаза	Возможна
Дефицит аденозиндеаминазы	Аденозиндеаминаза	Да
Адреногенитальное синдромы	Метаболиты 11-, 17- или 21-стероид гидроксилазы	»
Аргинин-сукцининовая ацидурия	Аргининсукциназа	Да
Аспартилглюкозаминурия	β -Аспартилглюкозамидаза	Возможна
Ювенильная мозжечковая атаксия	Гексозаминидаза А и В	Возможна (в некоторых случаях)
Синдром Чедиака—Хигаси	Неизвестен (внутриклеточные тельца-включения)	Возможна
Болезнь накопления эфиров холестерина	Кислая липаза	То же
Хронический гранулематоз	Отрицательный НБТ тест	Да
Цитруллинемия	Аргининсукцинатсинтетазы	»
Цистатионинурия	Цистатионаза	Вероятна
Кистоз фиброз	MUGB-реактивные протеазы	Возможна (в некоторых случаях)
Цистипоз	Неизвестен (накопление цистина)	Да
Синдром Элерса — Данлоса, тип IV	Неизвестен (отсутствие III типа коллагена)	Возможна
Синдром Элерса — Данлоса, тип V ²	Лизилоксидаза	То же
Болезнь Фабри ²	Церамидтригексозидгалактозидаза	Да
Болезнь Фарбера	Церамидаза	»
Финский нефроз	Неизвестен (уровень α -фетопротеина)	»
Фукозидоз	α -Фукозидаза	Да
Дефицит галактокиназы	Галактокипаза	»
Галактоземия	Галактозо-I-фосфатуридилтрансфераза	»
Геперализованный ганглиозидоз (G _{M1} -ганглиозидоз, тип I)	β -Галактозидаза	»
Ювенильный ганглиозидоз (G _{M1} -ганглиозидоз, тип II)	β -Галактозидаза	»
Ювенильный G _{M2} -ганглиозидоз	Частичный дефицит гексозаминидазы А	Возможна
Болезнь Гоше	Глюкоцереброзидаза	Да
Болезни накопления гликогена		
тип II (болезнь Помпе)	α -1,4-глюкозидаза	»
тип III	Амило-1,6-глюкозидаза	Вероятна
тип IV	Амило-1,4-1,6-трансглюкозидаза с разветвленной цепью	То же
Гемоглобинопатии	Синтез аномального гемоглобина	Да

Болезнь	Дефект	Пренатальная диагностика
Гемолитическая анемия, VIII	Триозофосфатизомераза	Вероятна
Гемофилия А	Дефицит VIII фактора	Да
Гемофилия В	Дефицит IX фактора	»
Наследственная копропорфирия	Копропорфириногеноксидаза	Возможна
Гистицинемия	Гистидаза	Вероятна
Гомоцистинурия	Цистатионинсинтетаза	То же
Синдром Гунтера ²	α -L-Идуонат-2-сульфатаза	Да
Синдром Гурлера	α -L-Идуридаза	»
Гипераммониемия, тип II	Орнитинкарбамилтрансфераза	Вероятна
Гипераргининемия	Аргиназа	То же
Гиперхолестеринемия, тип II ³	HMG-CoA-редуктаза	Да
Гиперлизинемия	Лизинкетоглутаратредуктаза	Возможна
Гипертиреоз	Неизвестен (уровень реверсивного трийодтиронина)	То же
Гипервалинемия	Валинтрансминаза	»
Гипофосфатазия	Щелочная фосфатаза	Да (некоторые типы)
Гипотиреоз	Множественный (уровень реверсивного трийодтиронина)	Возможна
Изовалериановая ацидемия	Изовалерил-CoA-дегидрогеназа	Да
Кетотическая гиперглицинемия	Пропионил-CoA-карбоксилаза	»
Болезнь Краббе	Галактоцереброзид- β -галактозидаза	Да
Лактозилцерамидоз	Лактозилцерамидаза	Возможна
Синдром Леша—Нихена ²	Гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза	Да
Дефицит лизосомной кислой фосфатазы	Лизосомная кислая фосфатаза	»
Маннозидоз	α -Маннозидаза	Вероятна
Болезнь «моча с запахом кленового сиропа»	Декарбоксилаза кетокислот с боковыми цепями	Да
Синдром Марото — Лами	Арилсульфатаза В	»
Синдром Меккеля	Неизвестен (уровень α -фетопротенина)	»
Болезнь Мешкеса	Неизвестен (включение меди)	Вероятна (в некоторых случаях)
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А	Да
Метилмалоновая ацидурия	Метилмалонил-CoA-мутаза	»
Дефицит метилтетрагидрофолевой метилтрансферазы	Метилтетрагидросульфатметилтрансфераза	Возможна
Дефицит метилтетрагидрофолатредуктазы	Метилтетрагидрофолатредуктаза	То же
Синдром Моркио	Хондроитинсульфат N-ацетилгексозаминсульфатсульфатаза	» »
Муколипидоз II (болезнь I клеток)	Неспецифические лизосомные ферменты	Да
Муколипидоз III	Лизосомные ферменты	Возможна

Болезнь	Дефект	Пренатальная диагностика ¹
Муколипидоз IV	Неизвестен (электронная микроскопия)	Да
Мукополисахаридоз VII	β -Глюкуронидаза	Возможна
Миотоническая дистрофия	Анализ сцепления (в некоторых семьях)	Да
Болезнь Нимагна — Пика	Сфингомиелиназа	»
Дефицит нуклеозидфосфорилазы (с иммунодефицитом)	Нуклеозидфосфорилаза	Вероятна
Дефицит орнитин- α -кетокислой трансаминазы	Орнитин- α -кетокислая трансаминидаза	То же
Оротовая ацидурия	Оротидинпирофосфорилаза и декарбоксилаза	Возможна
Дефицит фосфогексоизомеразы	Фосфогексоизомеразы	То же
Дефицит плацентарной сульфатазы ²	Плацентарная сульфатаза	Да
Порфирия (острая переходящая ³)	Уропорфириноген-I-синтетаза	»
Порфирия (врожденная эритропоэтическая)	Уропорфириноген-III-ксиантетаза	»
Дефицит пируватдекарбоксилазы	Пируватдекарбоксилаза	»
Дефицит пируватдегидрогеназы	Пируватдегидрогеназа	Возможна
Болезнь Рефсума	α -Гидроксилаза фитановой кислоты	Вероятна
Болезнь Сандхоффа	Гексозаминидаза A и B	Да
Синдром Санфилиппо A	Генаринсульфатаза	»
Синдром Санфилиппо B	N-Ацетил- α -D-глюкозаминидаза	»
Синдром Шейе	α -L-Идуронидаза	Возможна
Тяжелое комбинированное иммунодефицитное состояние	Несостоятельность T-клеток	То же
Дефицит сульфитоксидазы	Сульфитоксидаза	Вероятна
Болезнь Тея — Сакса	Гексозаминидаза A	Да
α -Талассемия	Снижение синтеза α -цепей гемоглобина	»
β -Талассемия	Снижение синтеза β -цепей гемоглобина	»
Дефект метаболизма витамина B ₁₂	Витамина B ₁₂ кофермент	Возможна
Синдром Вискотта — Олдрича	Микротромбоциты	То же
Болезнь Вольмана	Кислая липаза	Да
Пигментная ксеродерма	Эндонуклеаза	»

¹ Да — пренатальная диагностика разработана² X — сцепление³ Аутосомно-доминантные

«Вероятна» — активность фермента определяется в клетках амниотической жидкости; «Возможна» — активность фермента определяется в фибробластах кожи.

СПОНТАННЫЙ АБОРТ И ВНУТРИУТРОБНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА

Известны многочисленные причины, приводящие к спонтанному аборту. Ранее основными из них считали гормональный дисбаланс, физическую перегрузку матери и воздействие экзогенных факторов (например, вирусная инфекция). Однако в настоящее время известно, что по крайней мере 50% спонтанных аборт в I триместре беременности связаны с хромосомными aberrациями [Boué, Boué, 1974; Boué et al., 1975a; Lauritsen, 1976]. Несомненно, что и негенетические факторы обуславливают определенную часть спонтанных аборт [Elias, Simpson, 1980a; Glass, Golbus, 1978; Simpson, 1981b]. В настоящей главе авторы ограничатся обсуждением только цитогенетических факторов, как наиболее изученной причины аборт на различных стадиях эмбрионального развития.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ

Несмотря на малое число работ, посвященных изучению спонтанных аборт, происшедших до клинического распознавания беременности, по существующим данным предполагается, что частота морфологических аномалий среди неимплантированных и недавно имплантированных эмбрионов очень высока. Аномалии на этих стадиях развития (менее 3 нед эмбриогенеза) клинически обычно не выявляются.

Этиология ранних аборт, как правило, связана с аномальным развитием эмбриона. Действительно, Hertig и соавт. (1959, 1975) показали, что морфологические аномалии обнаруживаются на самых ранних стадиях развития эмбрионов, извлеченных из маточных труб, полости матки и эндометрия у женщин, перенесших гистерэктомию. Время овуляции было установлено на основании повышения базальной температуры. Все женщины были фертильны, средний возраст их составлял 33 года. Морфологические нарушения были выявлены у 4 из 8 еще не имплантированных эмбрионов. По мнению исследователей, 4 эмбриона либо вовсе не были бы имплантированы, либо погибли бы вскоре после имплантации. У них обнаружены некротические и многоядерные бластомеры, их число было меньше по сравнению с нормально развивающейся зиготой в тот же срок беременности (рис. 29). Hertig и соавт. показали также, что 9 из 26 имплантированных яйцеклеток были настолько морфологически изменены, что дальнейшее развитие эмбриона маловероятно (рис. 30). Нормально организованные структуры часто отсутствовали, иногда обнаруживались только синцитиотрофобласты и набухшие клетки хориона. В других случаях эмбрионы не выделены *per se*.

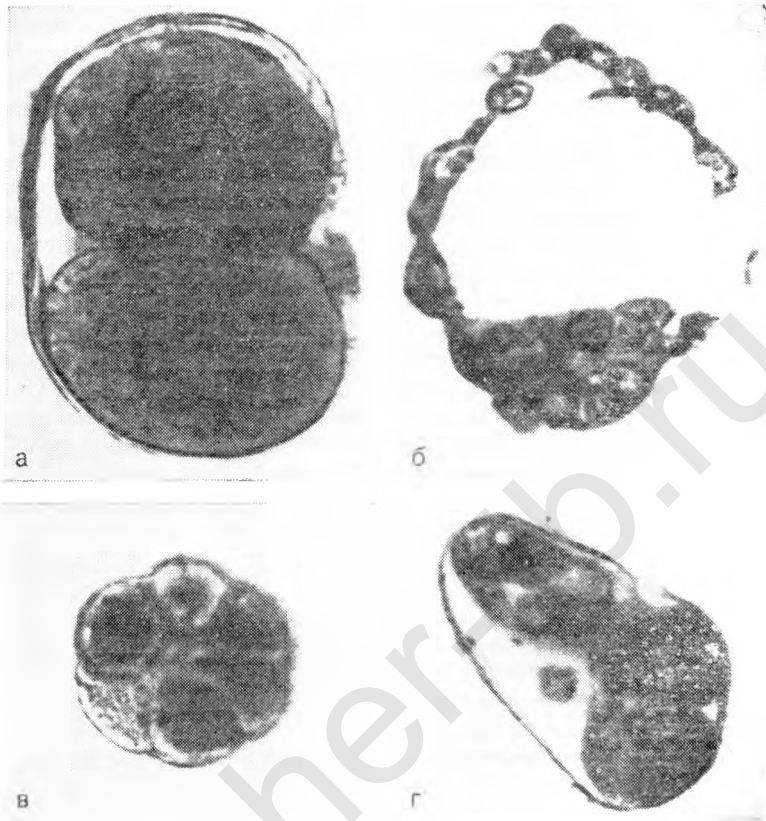


Рис. 29. Фотографии трех зародышей на доимплантационной стадии.

а — нормальный двухклеточный зародыш в возрасте 30 ч; б — срез 107-клеточной нормальной бластоцисты в возрасте зародыша 5 дней, когда видны внутренняя (эмбриональная) и наружная (абэмбриональная) клеточные массы; в — дефектные, некротизированные бластомеры; г — тот же зародыш с некротизированными бластомерами (слева). [Фотографии «а», «б», «г» взяты из работы Hertig A., Rock J., Adams E. C., Mulligan W. J. — *Contrib. Embryol.*, 1954, 35, 199. Фотография «в» — из *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1949, 58. Печатается с разрешения авторов и издателей].

Таким образом, аномалии развития на ранних стадиях эмбриогенеза относительно распространены и, по-видимому, больше, чем предполагали ранее. Этиология этих аномалий неизвестна, но в большинстве случаев они, вероятно, обусловлены неправильным делением клетки (например, хромосомные aberrации). Так, в эксперименте мышинные эмбрионы с моносомией гибнут до стадии имплантации [Gropp, 1975а, б].

АБОРТ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Примерно 10—15% всех диагностированных беременностей заканчивается спонтанным абортом в I триместре беременности. По крайней мере 50—60% абортов обусловлены хромосомными

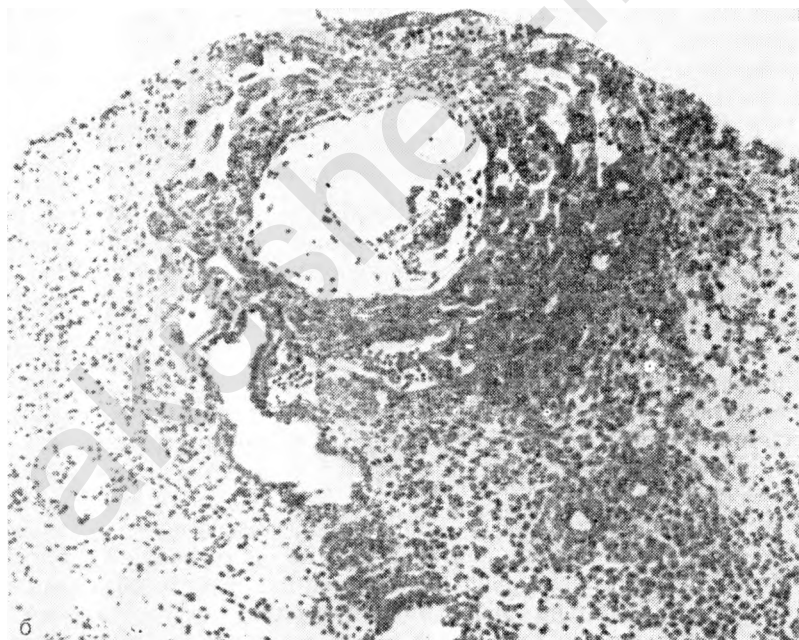
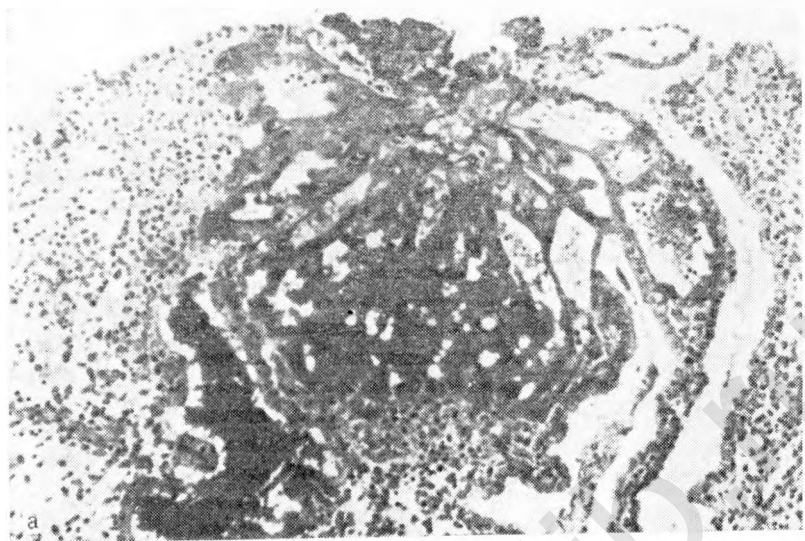


Рис. 30. Поперечный срез эндометрия с аномально развивающимся 14-дневным (а) и нормальным 11-дневным зародышем (б). У аномального зародыша отсутствует эмбриональный диск и выявляются только синцитиотрофобласты. [Перепечатано по Hertig A., Rock J. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1944, 47, 149 и *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1949, 58, 968. С разрешения авторов, CV Mosby и лаборатории Carnegie].

аномалиями [Boué, Boué, 1974; Boué, Boué, Lazar, 1975a, b; Lauritsen, 1976]. Эта частота может быть выше, но часть случаев бывает упущена за счет того, что: 1) клетки абортусов дают плохой рост *in vitro*, и весьма вероятно, что клетки эмбрионов с хромосомными аномалиями растут хуже, чем нормальные; 2) в большинстве случаев не использовался метод дифференциального окрашивания, что ограничивает возможности выявления структурных перестроек; 3) во все серии исследований включались и индуцированные абортусы, при которых частота хромосомных аномалий низка. Чем меньше возраст эмбриона, тем чаще встречаются хромосомные аномалии, выявляемые при исследованиях. Это согласуется с утверждением о том, что генетические аномалии препятствуют нормальному течению эмбриогенеза и процессу дифференциации. Подтверждением гипотезы служат результаты экспериментов, проведенных на линиях мышей, у которых трисомия среди живорожденных крайне редка. Gopp (1975a, b), используя мышей-носителей семи сбалансированных транслокаций, выделил моносомных и трисомных по различным хромосомам эмбрионов. До момента имплантации наблюдались оба вида аномалии, после имплантации только трисомии, а после рождения только особи с нормальным кариотипом.

Среди спонтанных абортусов было обнаружено большое число различных хромосомных аномалий [Therkelsen et al., 1973]. Интересно, что относительная частота аномалий у абортусов и живорожденных отличаются. Далее будут рассмотрены шесть основных типов хромосомных нарушений.

Аутосомные трисомии

У абортусов с хромосомными aberrациями аутосомные трисомии встречаются приблизительно в 50% случаев. Часто это трисомии 13, 16, 18, 21 и 22, но были обнаружены и трисомии по всем остальным хромосомам, кроме 1-й. Чаще всего обнаруживаются трисомии 16. Многие виды трисомий, обнаруженные у спонтанных абортусов, никогда не встречались у живорожденных из-за несовместимых с жизнью фенотипических проявлений; лишь незначительная часть эмбрионов с трисомией доживают до момента рождения. Иногда встречаются двойные трисомии, в таком случае присутствие одной из дополнительных хромосом не приводит к элиминации эмбриона.

Аутосомные трисомии у спонтанных абортусов имеют свои специфические проявления. В этой группе часто наблюдаются мацерация или пустые зародышевые мешки; таким образом, существует относительно небольшой материал, но из имеющихся данных известно, что при одной и той же трисомии встречаются идентичные пороки у живорожденных и у спонтанных абортусов. У 9—10-недельных эмбрионов чаще встречаются aberrации, уже совместимые с жизнью. Наоборот, тетраплоидия относительно чаще обнаруживается в более ранние сроки.

Аутосомные моносомии

Аутосомные моносомии крайне редко встречаются у абортусов и, вероятно, несовместимы с жизнью. Описано очень мало случаев аутосомных моносомий и большинство из них не подтверждены методом дифференциальной окраски для исключения небольших транслокаций. В экспериментах на мышах показано, что отсутствие целой хромосомы обуславливает гибель зародыша на доимплантационной стадии [Gorpp, 1975a, b].

Полиплоидия

Полиплоидия составляет 20% случаев хромосомных aberrаций у абортусов. Чаще всего встречаются триплоидии, но наблюдались и тетраплоидии. Интересно отметить, что в одной из четырех беременностей, наступивших в результате искусственного оплодотворения, наблюдали триплоидного абортуса [Steptoe and Edwards, 1979].

Фенотипические проявления триплоидии очень вариабельны. В большинстве случаев триплоидные эмбрионы abortируются в ранние сроки беременности; часто обнаруживается пустой зародышевый мешок. При abortировании таких плодов в более поздние сроки у них наблюдаются дефекты невральнoй трубки и расщелины губы и неба, омфалоцеле и синдактилия. При abortировании плода с триплоидией часто выявляют гидатидоформные дегенеративные изменения в плаценте. Однако клетки пузырного заноса обычно имеют диплоидный набор хромосом, хотя иногда выявляется триплоидия. Согласно данным Carr (1974), 75% абортусов, имеющих гидатидоформную дегенерацию, триплоидны, но только 50% триплоидных эмбрионов имеют этот признак. Lawler и соавт. (1979) показали, что при триплоидии в 1—3% случаев развивается пузырный занос. Выделяют две формы пузырного заноса: 1) полный пузырный занос, обычно выявляемый в I или II триместрах беременности, характеризуется полным отсутствием плода и большой вероятностью малигнизации; все клетки материнского происхождения [Kajii, Ohama, 1977; Lawler et al., 1979]; 2) частичный пузырный занос, при котором наряду с гидатидоформными изменениями обнаруживается и зародыш, часто с триплоидией или трисомией 16. Этот тип пузырного заноса менее подвержен малигнизации [Vassilakos, Riotton, Kajii, 1977; Szulman, Surti, 1978; Lawler et al., 1979].

Отсутствуют доказательства в отношении связи между возрастом матери и частотой триплоидии. У животных при позднем оплодотворении увеличивается риск триплоидии, но у человека эту связь подтвердить очень сложно [Simpson, 1978d]. Триплоидия может быть обусловлена: 1) включением полярного тельца вследствие нарушения мейоза I у матери; 2) включением второго полярного тельца при нарушении мейоза II у матери; 3) нарушением мейоза у отца, приводящим к появлению диплоидных

сперматозоидов; 4) диспермией, являющейся самой частой причиной триплоидии у человека [Beatty, 1978].

Тетраплоидные эмбрионы, как правило, перестают развиваться в ранние сроки (2—3 нед). У них не удается обнаружить видимых процессов дифференциации. Тетраплоидия крайне редко встречается у живорожденных [Golbus et al., 1976]. Из всех абортусов с тетраплоидией примерно половину составляют 92,XXXX, а остальные 92,XXYY случаи [Carr, 1971].

Моносомия X

Моносомия X (45,X) встречается у 25% абортусов с хромосомной аномалией. Таким образом, 45,X — самая распространенная моносомия у абортусов, что трудно объяснить, поскольку у живорожденных с 45,X кариотипом редко наблюдаются какие-либо несовместимые с жизнью нарушения. Simpson, LeBeau (1981) обнаружили, что время генерации клеток с 45,X набором увеличено и, возможно, этот факт имеет отношение к летальности 45,X эмбрионов. В $\frac{2}{3}$ случаев развитие подобных эмбрионов прекращается к 6-й неделе эмбриогенеза. Они обычно характеризуются слепыми мешками, пупочным канатиком, заканчивающимся в мацерированной эмбриональной клеточной массе, и субхорионическими кровоизлияниями [Boué, Boué, 1974]. В $\frac{1}{3}$ случаев видимые изменения отсутствуют, однако у эмбрионов отмечаются подковообразная почка и лимфангиомы, в хорроне часты геморагии. В яичниках встречаются герминативные клетки, что указывает на развитие тяжевидных гонад у 45,X плодов не вследствие нарушения формирования герминативных клеток, а вследствие повышенной скорости их истощения. Эмбрионы 45,X, абортируемые во II триместре, часто характеризуются отеками, гидромой шеи и подковообразной почкой.

Структурные аномалии

Структурные аномалии хромосом составляют около 5% от всех хромосомных нарушений у абортусов. Половина представлена сбалансированными робертсоновскими транслокациями (частая структурная аномалия, при которой не теряется или не удваивается наследственный материал). Посетели (гетерозиготы) сбалансированных структурных перестроек обычно фенотипически нормальны. Однако возможно, что у них все же могут быть «невидимые» генетические нарушения, которые и являются причиной аборта.

Полисомии по половым хромосомам

У живорожденных 47,XXY и 47,XXYY полисомии встречаются чаще, чем моносомия X, но у абортусов полисомии по половым хромосомам очень редки.

АБОРТ ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Поздние аборт, как правило, обусловлены не цитогенетическими нарушениями у плода, а действием материнских факторов. К установленным причинам абортов в сроки 12—24 нед относятся недостаточность шейки матки, аномалии ее развития и системные заболевания у матери [Elias, Simpson, 1980; Simpson, 1981b]. Тем не менее Ruzicka и Czeizel (1971) выявили хромосомные аберрации в 20 из 55 (34%) абортов во II триместре. Хотя частота хромосомных аберраций не так высока, как при спонтанных абортах в I триместре (50—60%), она значительно выше, чем у мертворожденных (5%) [Bauld, Sutherland, Bain, 1974; Machin, 1974; Machin, Crolla, 1974] или у живорожденных (0,5%) [Hook, Hamerton, 1977].

Следует отметить, что спектры хромосомных аномалий у абортусов I и II триместров различны. У абортусов II триместра часто встречаются аутосомные трисомии, моносомии X и мозаицизм по половым хромосомам, полиплоидии редки. Летальные трисомии (например, 16-й хромосомы) встречаются реже, чем трисомии, обнаруживаемые у живорожденных (трисомии 13, 18 и 21).

МЕРТВОРОЖДЕННЫЕ

В некоторых исследованиях показано, что хромосомные аномалии чаще встречаются у мертворожденных по сравнению с живорожденными [Bauld, Sutherland, Bain, 1974; Machin, 1974; Kulesov, 1976]. Частота хромосомной патологии у мертворожденных составляет примерно 5—10%, причем трисомия 18 — самая частая форма трисомий в этой группе. Хромосомные аномалии выявляются как у мертворожденных без явных аномалий развития, так и у мертворожденных с множественными пороками. У мертворожденных с пороками развития только ЦНС хромосомные аберрации обычно не выявляются, хотя иногда встречается триплоидия. Предполагается, что аномалии ЦНС имеют полигенную/мультифакторальную этиологию, поэтому хромосомные аномалии в этой группе не ожидаются. Все сказанное позволяет заключить, что частота хромосомных аномалий выше у мертворожденных, чем у живорожденных детей, если отбор, направленный против эмбрионов и плодов с генетическими нарушениями, действует на протяжении всей беременности, но самый высокий уровень абортов приходится на ранние сроки ее.

ПОВТОРНЫЕ СПОНТАННЫЕ АБОРТЫ

Повторный риск

До середины 60-х годов большинство врачей-акушеров расценивали три спонтанных аборта у женщины как состояние «привычного невынашивания» [Simpson, 1980d]. В таком случае ве-

роятность следующего аборта, как полагали врачи, составляет 80—90%. С другой стороны, повторный риск аборта для женщин с одним или двумя спонтанными абортами в анамнезе был не намного выше, чем для женщин без спонтанных аборт.

В настоящее время известно, что риск повторения спонтанных абортв много ниже. В 1964 г. Warburton и Fraser обследовали женщин, у которых в анамнезе было рождение по крайней мере одного живого ребенка и один спонтанный аборт. По их данным, повторный риск аборта составил 25—30% независимо от числа предыдущих абортв (табл. 17). Таким образом, разделение на

Таблица 17. Эмпирический риск спонтанного аборта в зависимости от числа абортв *

Число предыдущих абортв	Риск аборта, %
0	12,3
1	23,7
2	26,2
3	32,2
4	25,9

Примечания. Данные Warburton D., Fraser F. S. Spontaneous abortion risks in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. — *Hum. Genet.*, 1964, 16, 1.

* Звездочкой отмечено, что выборка включает пары по крайней мере с одним живорожденным ребенком и одним абортв. Эти цифры представляют собой средние величины, оцененные в результате исследования гетерогенных смещенных выборк. Следовательно, они должны быть рассмотрены только как приблизительные популяционные вероятности.

«конституциональное и неконституциональное» невынашивание сомнительно. Однако результаты последующих работ позволили предположить, что на вероятность абортв в определенной степени влияет как акушерский анамнез, так и особенности кариотипа абортуса [Boué et al., 1973]. Poland, Miller и Jones (1977) рассчитали, что вероятность аборта равна 46%, если у женщины нет детей и был хотя бы один спонтанный аборт, мертворожденный ребенок или ребенок, умерший в перинатальном периоде; для женщины, родивших живого ребенка, риск аборта ниже. Поскольку Warburton и Fraser ограничились в своем исследовании группой женщин, имеющих одного живого ребенка, они не могли выделить подгруппу, которую выделили Pollard и соавт. (1977). Boué и соавт. (1973) обнаружили, что прогноз для исхода последующих беременностей не зависит от кариотипа абортуса. Однако в работах, опубликованных позднее, показано, что риск аборта несколько ниже, если кариотип предыдущего абортуса аномален [Alberman et al., 1975; Boué et al., 1975a]. На самом деле, по утверждению Lauritsen (1976), у 15% женщин, у которых абортусы имели нормальный кариотип, были выявлены инфекции и другие неблагоприятные факторы. Для количественной

оценки взаимосвязи акушерского анамнеза и повторного риска абортов необходимы дальнейшие исследования.

Другие исследователи отмечают, что изменения хромосомного набора у абортусов не случайны, т. е. в одной семье более вероятно, что хромосомные наборы у двух следующих один за другим абортусов будут либо нормальными, либо аномальными [Boué et al., 1973; Alberman et al., 1975; Kajii, Ferrier, 1978; Hassold, 1980] (табл. 18). Вероятность того, что хромосомный набор сле-

Таблица 18. Связь между кариотипами двух последовательных абортусов

Кариотип 1-го абортуса	Кариотип 2-го абортуса				
	нормальный	трисомия	45,X	полиплоидия	другие
Нормальный	55	6	2	5	0
Трисомия	<u>8</u>	<u>24</u>	1	1	0
Моносомия X	5	<u>4</u>	1	1	0
Полиплоидия	4	4	1	1	0
Другие	0	0	1	0	1

Примечание. Данные, собранные Hassold (1980) из разных источников. Цифры, подчеркнутые жирной линией, указывают на неслучайные аборты.

дующего абортуса будет нормальным, если первый абортус имел нормальный кариотип, составила 80%. Если же хромосомный набор первого абортуса аномален, вероятность хромосомной аномалии у второго равна 70%. Более того, если у первого абортуса была трисомия, у второго также с большей вероятностью будет отмечена трисомия. Повторные случаи трисомии в семье еще не указывают на семейную предрасположенность к нерасхождению хромосом; возможно, они обусловлены повышенной частотой трисомии у плодов, связанной с пожилым возрастом матери. Однако в любом случае женщины, у которых были хромосомно аномальные абортусы, должны направляться на пренатальную диагностику с целью исключения хромосомной патологии последующей беременности.

Основные выводы, наиболее значимые, следующие: 1) вероятность повторного аборта увеличивается до 25% после первого спонтанного аборта; 2) риск спонтанного аборта несколько выше, если в семье не было живорожденного ребенка; 3) риск немного выше, если у абортуса был нормальный кариотип; 4) хромосомные наборы плодов при двух следующих друг за другом абортах в данной семье обычно либо нормальны, либо аномальны.

Обобщая приведенные данные, можно выделить три группы пар, в анамнезе которых отмечены повторные аборты: 1-я группа — абортусы были с хромосомной аномалией, и повторные случаи могут быть результатом повторных мейотических нарушений

(нерасхождение); 2-я группа — у абортусов отсутствовали хромосомные аномалии, и повторные аборты обусловлены действием материнских факторов (например, гормональный дисбаланс, внутриутробная инфекция или вирусы); 3-я группа, которая будет рассмотрена далее, включает пары с хромосомными перестройками у одного из родителей, что и вызывает образование гамет с дисбалансом генетического материала.

Возраст родителей

По мере увеличения возраста матери повышается частота разнообразных хромосомных aberrаций, в том числе аутосомных трисомий у абортусов, мертворожденных или живорожденных детей. С возрастом у матери повышается частота трисомий акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22. Фактически корреляция между риском спонтанного аборта и возрастом матери обусловлена, вероятно, увеличением образования у этих женщин трисомий акроцентрических хромосом, а не какими-либо другими биологическими или физиологическими причинами. Поскольку при исследовании частоты трисомии 21 как у абортусов, так и у живорожденных в зависимости от возраста матери распределения имели сходный характер, вероятность абортирования плода с трисомией 21, по-видимому, не зависит от возраста матери. Lauritsen (1976) обнаружил увеличение среднего возраста отцов при трисомии 16. Для моносомии X такой связи не выявлено [Kajii, Ohama, 1979; Warburton, Kline, Stein, 1980].

Применение пероральных контрацептивов

Carr (1971) наблюдал увеличение частоты (по сравнению с контролем) триплондных абортусов у женщин, принимавших по крайней мере в течение 6 мес до наступления беременности оральные контрацептивы. В более поздних исследованиях связь спонтанных абортов или хромосомных aberrаций с приемом контрацеп-

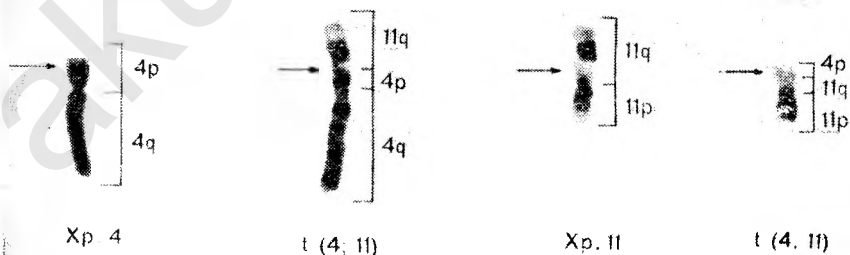


Рис. 31. Фрагмент кариотипа женщины с повторными спонтанными абортами. Представлена транслокация между 4-й и 11-й хромосомами [по Simpson J. L. (1980d). Genes, chromosomes and reproductive failure. — Fertil Steril, 1980, 33, 107. Печатается с разрешения].



Рис. 32. Фрагменты кариотипов двух женщин с повторными спонтанными абортми и не имеющих детей.

а — рутинная окраска, не позволяющая идентифицировать транслоцированные хромосомы; б — $t(13q14q)$, которая может приводить к рождению нормальных детей, детей с пороками развития и к спонтанным абортми; в — $t(15q15q)$ приводит к гибели гамет [по Simpson J. L., Martin A. O. Cytogenetic nomenclature. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 128, 167. Печатается с разрешения].

типов не подтвердилась [Boué et al., 1973, 1975b; Lauritsen, 1976; Klinger, Glasser, 1977]. Различные результаты могут быть обусловлено малым числом обследуемых ($N=54$) или более высоким содержанием эстрогенов в оральных контрацептивах, применяемых в то время. Известно, что беременности, наступившие после индуцированной овуляции, чаще заканчиваются спонтанными абортми, причиной чего может быть не только многоплодная бе-

ременность, по и цитогенетически аномальные эмбрионы. Так, при зачатии после индуцированной овуляции или после первого спонтанного цикла частота хромосомных аномалий у абортусов составила 84% по сравнению с 61% в контроле [Boué, Boué, Lasar, 1975a].

Наследуемые структурные перестройки

Большинство хромосомных aberrаций, выявляемых у абортусов, неунаследованные. Однако в некоторых случаях родители являются носителями структурной перестройки, что приводит при распределении хромосом в мейозе к образованию несбалансированных гамет, а затем к хромосомным аномалиям у плодов. Частота сбалансированных структурных перестроек (транслокации и инверсии) одного из родителей различна в разных исследованных выборках и зависит от анамнеза обследованных супружеских пар: были только абортусы или абортусы и дети с пороками развития. Если в анамнезе отмечались только абортусы, частота транслокаций у родителей составляла 3,4% у женщин и 1,6% у мужчин. В группе родителей, в анамнезе которых, кроме абортусов, были мертворожденные или живорожденные дети с пороками развития, частота перестроек составила 16,4% у женщин и 4,2% у мужчин [Simpson, Elias, Martin, 1981]. Вероятность выявления транслокаций не обязательно связана с числом предыдущих абортусов [Simpson, Elias, Martin, 1981]. Если у одного из родителей выявляется структурная перестройка, при следующей беременности должна быть проведена пренатальная диагностика. За исключением редких случаев, до сих пор не ясно, имеют ли носители структурных перестроек повышенный риск спонтанных абортусов; однако есть данные, указывающие на снижение репродуктивной способности у лиц с такими перестройками [Jacobs et al., 1975].

В большинстве случаев, даже при структурной перестройке, возможно формирование нормальных гамет (рис. 31). Иногда такая возможность исключена полностью. На рис. 32 представлен кариотип женщины с $t(15q15q)$, при котором нормальные гаметы не продуцируются, а зиготы либо трисомные, либо моносомные по 15-й хромосоме. В связи с этим женщине с подобной транслокацией рекомендуется остерегаться наступления беременности.

Негенетические причины

К настоящему времени многие негенетические причины повторных абортусов уже известны. К ним относятся аномалии матки, инфекции, гормональная недостаточность. Результаты большей части исследований указывают на то, что эти причины не так часты, как предполагается [Glass, Golbus, 1978; Elias, Simpson, 1980a; Simpson, 1981b].

БЛИЗНЕЦОВСТЬ

С давних пор рождение близнецов вызывало повышенный интерес естествоиспытателей [Corney, 1975a]. Между тем феномен близнецовости представляет собой тему не только схоластических полемик. Врачи-акушеры хорошо осознают важность диагностики и правильного ведения многоплодных беременностей из-за многочисленных осложнений. Кроме того, феномен близнецовости дает возможность изучить некоторые проблемы в области генетики человека, не решаемые другими подходами. Исследования на близнецах проводили: 1) для обнаружения генетической компоненты качественных признаков (например, расщелина неба), наследование которых не подчиняется простым менделевским законам; 2) для оценки наследуемости количественных характеристик (например, артериального давления); 3) для оценки степени пенетрантности доминантных аллелей. Более детально примеры использования близнецовых исследований изложены в работе Cavalli-Sforza и Bodmer (1971).

ТИПЫ И ПРОИСХОЖДЕНИЕ БЛИЗНЕЦОВ

Существует два разных типа близнецов: моно- и дизиготные. Монозиготные близнецы развиваются из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом, путем деления зиготы или эмбриона на самых ранних этапах эмбриогенеза. Дизиготные близнецы развиваются из двух яйцеклеток, каждая из которых оплодотворена отдельным сперматозоидом.

Если монозиготная близнецовость развивается на ранних стадиях, предполагается, что будут формироваться два амниона и два хориона (диамнионные, дихорионные) [Benirschke, Driscoll, 1967; Reid, Ryan, Benirschke, 1972] (рис. 33). Примерно после 3-го дня с момента оплодотворения может формироваться только один хорион. В связи с этим монозиготные близнецы, развивающиеся после этого времени, всегда монохорионные и обычно, но не обязательно, диамнионные; 67% монозиготных близнецов монохорионные [Bulmer, 1970]. Амнион обычно формируется к 8-му дню, поэтому монозиготная близнецовость, возникающая между 8-м и 14-м днем, может быть только моноамнионной, что, однако, происходит довольно редко. Дизиготная близнецовость, являющаяся результатом двойной овуляции и оплодотворения, всегда представлена двумя амнионами и двумя хорионами. Однако если имплантация двух самостоятельных яйцеклеток происходит в непосредственной близости, то возможно образование единой слитной плаценты.

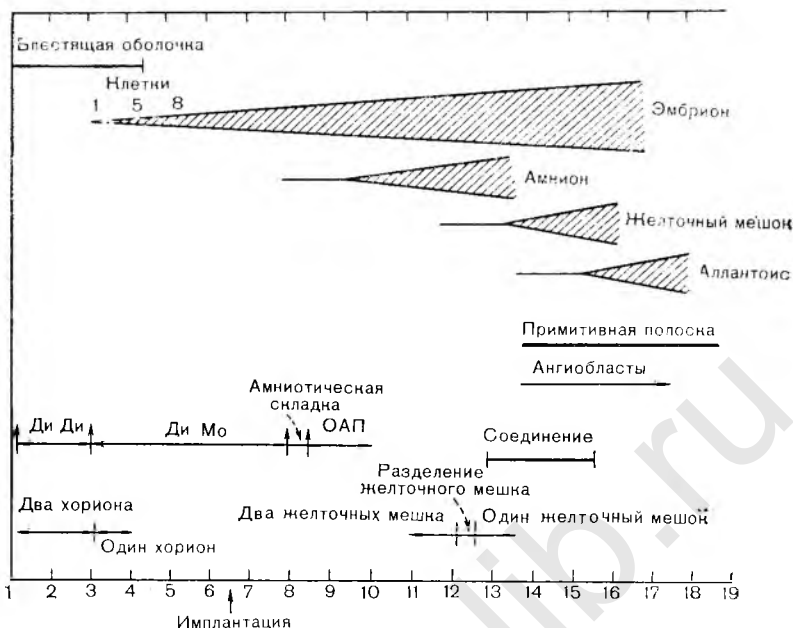


Рис. 33. Этапы раннего эмбрионального развития и тип плацентации у монозиготных близнецов. До 3-го дня развития формируются два хориона (диамнионный, дихорионный: ДиДи). Предполагается, что с 3-го по 8-й день развития каждый плод имеет свой амнион, но общий хорион (диамнионный, монохорионный ДиМо), а затем появляется общая амниотическая полость (ОАП) [по Benirschke K., Driscoll S. G. The Pathology of the Human Placenta. — New York: Springer Verlag, 1967, p. 264. Печатается с разрешения].

ЧАСТОТА РОЖДЕНИЯ БЛИЗНЕЦОВ

Общая частота рождений близнецов составляет примерно $1/70$ — $1/100$ (т. е. на каждое рождение близнецов приходится от 70 до 100 рождений одного ребенка; таким образом, один из 35—50 новорожденных является близнецом). Эта частота варьирует в различных популяциях и в разное время; при ее оценке включают также случаи рождений близнецов, когда живым рождается хотя бы один из них. В результате того, что частоту близнецовости обычно оценивают по историям родов (витальная статистика), происходит некоторая недооценка частоты многоплодных зачатий, так как при таком способе регистрации не учитывают случаи пренатально-перинатальной гибели плодов, связанной с самим феноменом многоплодия. Подтверждением этому служат результаты недавно проведенных ультразвуковых исследований, которые показали, что частота рождения близнецов составляет только 30% от частоты многоплодия, наблюдаемой в первые 10 нед беременности [Donald, Levi, 1975; Levi, 1976]. Кроме того, снижена и выживаемость близнецов.

Существует приближенная формула оценки частоты рождения трех, четырех и более близнецов, соответствующая квадрату, кубу и т. д. частоты рождения двойни в данной популяции (правило Геллина). И хотя биологическая основа для этих предположений все еще остается неясной, используемые оценки, по-видимому, соответствуют наблюдаемой частоте.

Частота рождения монозиготных близнецов относительно постоянна (примерно в 1 случае из 250 родов) в разных популяциях независимо от расовой принадлежности [Bulmer, 1970], в то время как частота рождения дизиготных близнецов значительно выше в негроидных популяциях (1/20 рождений) [Nylander, 1971, 1975a], чем у представителей европеоидной расы США (1/80 рождений) [Mugiantharoulos, 1970]; приведенные цифры выше тех, которые характерны для некоторых восточных популяций (1/150 рождений) [Bulmer, 1970; Nylander, 1975a]. Кроме того, по мере увеличения возраста женщины (примерно до 40 лет) повышается и частота рождения дизиготных близнецов, однако у женщин в возрасте старше 40 лет этот показатель уменьшается [Bulmer, 1958; Nylander, 1975]. Причины подобной изменчивости частоты рождения дизиготных близнецов пока не установлены. Однако предполагают, что она в настоящее время снижается [James, 1972]. По-видимому, рождение монозиготной близнецовой пары — случайное событие, поскольку, с одной стороны, наблюдается очевидная однородность частоты их рождения в разных популяциях, с другой — отсутствует влияние на ее частоту возраста матери. Следовательно, большая часть изменчивости частоты рождения близнецов, очевидно, обусловлена различиями в частоте рождения дизиготных близнецов.

Поскольку частота рождения монозиготных близнецов постоянна в разных популяциях, можно установить относительную пропорцию моно- и дизиготных близнецовых пар, воспользовавшись простой формулой, предложенной Weinberg (1902), который утверждал, что пропорция дизиготных близнецов вдвое больше пропорции разнополых близнецовых пар. (Этот метод предполагает, что соотношение полов составляет 50%; однако расчеты могут быть модифицированы соответственно истинному отношению полов в популяции, например, 1,06 мальчиков : 1,0 девочек.) Исследование, проведенное в отношении живорожденных близнецов в Дании в период с 1870 по 1901 год [Harvald, Hauge, 1965], показало, что пропорция разнополых близнецов составила 0,367; таким образом, $2 \times 0,367$, т. е. 0,734 (73,4%), должно соответствовать доле дизиготных, а $1 - 0,734$, т. е. 0,266 (26,6%), — монозиготных пар. Полученные оценки соответствуют пропорциям зигот в той же популяции.

НАСЛЕДУЕМОСТЬ БЛИЗНЕЦОВОСТИ

Большинство исследований предполагает существование наследственной компоненты в развитии дизиготной близнецовости [Nylander, 1975b; Wyshak, White, 1965]. Weinberg (1909) при изу-

чении многоплодных беременностей обнаружил увеличение частоты рождения близнецов у родственников женщин, имевших близнецов. На основании этого он предположил участие генетических факторов в предрасположенности к рождению дизиготных близнецов. Greulick (1934) сообщил о повышенной частоте рождения дизиготных близнецов у родственников (как мужчин, так и женщин) дизиготных близнецов, однако высказал предположение о смещении оценки в результате недовыявления случаев рождений только одного ребенка со стороны отца. Исследования мормонов, популяции, в которой собраны обширные генеалогические данные, выявило увеличенную частоту дизиготной близнецовости у детей близнецов и детей сибсов близнецов. У женщин, чьи матери были одним из близнецов в разнополой паре, отмечено значительное увеличение частоты рождения близнецов (в 2 раза) по сравнению с детьми мужчин, однако абсолютные различия не столь показательны. Кроме того, оценка частоты рождения близнецов у этих женщин (1 на 60 рождений) значительно превышает оценку, полученную для общей популяции мормонов. В настоящее время не представляется возможным убедительно установить тип наследования многоплодия. Nylander (1975b), суммировав частоту рождения близнецов в большой выборке из Западной Нигерии, где этот показатель высок, заключил, что: 1) отцы не вносят существенного вклада в предрасположенность к рождению близнецов; 2) женщины, ранее рожавшие близнецов, имеют почти в 2 раза больше шансов наступления близнецовой беременности, чем женщины, не рожавшие близнецов (это может быть следствием как генетических, так и средовых факторов); 3) у женщин, которые сами являются близнецами или матери которых происходят из близнецовых пар, не выявлено повышения частоты рождения близнецов. Участие генетических факторов является возможным объяснением широкой вариабельности частоты дизиготной близнецовости в разных расовых группах. Более того, частота дизиготных близнецов у потомков, рожденных в межрасовых браках, более сходна с частотой, характерной для рас, к которым принадлежит матери, нежели отцы. Если же сами матери рождены в межрасовом браке, то частота дизиготной близнецовости у них сходна с таковой той родительской расы, в отношении которой обнаружена более низкая частота. Эти данные позволяли думать о рецессивном характере наследования близнецовости [Morton, Chung, Mi, 1967].

Ранее полагали, что монозиготная близнецовость не наследуется, однако результаты последних исследований свидетельствуют о семейной предрасположенности к данному феномену [Harvey, Huntley, Smith, 1977; Michels, Riccardi, 1978; Shapiro, Zemek, Shulman, 1978]. Существующие данные не вполне убедительны из-за определенных отклонений, неизбежных в исследованиях подобного рода. Несмотря на то что известны родословные, в которых выявлены многочисленные случаи рождения близнецов, остается недоказанным вывод о том, что рассматриваемый фено-

мен встречается чаще, чем по закону случая. Напомним, что близнецовость не представляет собой редкое событие и встречается примерно в одном случае из 70—100 беременностей ($1/250$ только для монозиготных близнецов). Следовательно, вероятность последовательного рождения двух пар близнецов в случае, если предполагается, что эти события независимы, составляет $(1/70) \times (1/70) = 1/4900$. Семейное накопление случаев монозиготной близнецовости еще более впечатляюще. Хотя вычисление ожидаемой частоты слишком упрощено, очевидно, что отобранные родословные с многочисленными случаями рождения близнецовых пар еще не доказывают участия генетических факторов в реализации феномена близнецовости. Исследования, доказывающие, что частота близнецовости в определенных семьях выше, чем в контрольных, также несостоятельны из-за ошибки выборки. Например, для исследователя семьи, в которых рождаются близнецы, могут представлять повышенный интерес уже в силу самого феномена близнецовости. Vulmer (1970), используя данные нескольких исследований (в том числе и собственного), демонстрирует недооцениваемость случаев единичных рождений со стороны отца близнецов. Исправления этих отклонений могут быть обоснованными тем, что семьи с необычным накоплением близнецов привлекают большее внимание исследователя. Наконец, остаются сомнения относительно адекватности способов регистрации «контроля» и близнецовых пробандов в большинстве проведенных исследований.

Таким образом, можно считать, что вопрос о наследуемости моно- и дизиготной близнецовости остается открытым. Более того, даже если допустить, что генетическая компонента существенна для этих двух типов близнецовости, тип наследования их не установлен, следовательно, нельзя рассчитать риск на основе генетических моделей. Если же некоторые семьи и относятся к категории семей с предрасположенностью к рождению близнецов, в настоящее время невозможно определить, какие из них принадлежат именно к этой категории, а в каких наблюдается случайное накопление. Если бы исследователи располагали данными о повторной близнецовости в семьях после коррекции на расовую принадлежность, возраст матери и семейный анамнез, оценки эмпирического риска были бы уточнены. Существующие данные свидетельствуют о том, что частота близнецовости в определенных семьях превышает популяционную не более чем в 2 раза, что, по-видимому, находится в пределах общей вариации частоты близнецовости.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОНО- И ДЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

За редким исключением, монозиготные близнецы генетически идентичны в результате того, что они развиваются из единой зиготы, образующейся при слиянии одной яйцеклетки и одного

сперматозоида. Дизиготные близнецы развиваются в результате независимого оплодотворения двух яйцеклеток двумя различными сперматозоидами. Они генетически сходны не более, чем любые два сибса; следовательно, и дизиготные близнецы, и неблизнецовые сибсы имеют половину общих генов. Ожидается, что монозиготные близнецы фенотипически идентичны по всем генетически детерминированным признакам, характеризующимся полной пенетрантностью и устойчивостью к модифицирующим влияниям внешней среды. Однако монозиготные близнецы не обязательно фенотипически идентичны во всех случаях. Например, у одного из близнецов могут быть некоторые циркуляторные преимущества вследствие образования хорионических сосудистых анастомозов, в то время как у его соблизнеца может отсутствовать даже сердце (акардия) [Benirschke, Kim, 1973]. Несмотря на то что у монозиготных близнецовых пар высока конкордантность по врожденным порокам развития, сами пороки необязательно идентичны у членов одной пары [Myrianthopoulos, 1978]. Сросшиеся близнецы, которые, как полагают, являются монозиготными, не разделившиеся через 14 дней развития, часто имеют одностороннее недоразвитие, возможно вследствие постзиготических событий. Например, описаны случаи анэнцефалии у одного близнеца и расщелина неба у его соблизнеца [Hamon, Dinno, 1978]. Хотя следовало бы ожидать идентичность хромосомных наборов у монозиготных близнецов, иногда обнаруживаются различия как следствие постзиготического митотического нерасхождения. Например, утрата X-хромосомы у одного близнеца привела к образованию разнополой пары: одного мальчика (46,XY) и одной фенотипической девочки (45,X) [Benirschke, Kim, 1973].

Дизиготные близнецы могут различаться по признакам, детерминированным одним генетическим локусом, однако они могут быть случайно сходными. Общая система кровообращения *in utero* у дизиготных близнецов встречается редко, однако известны случаи смещения генотипов по антигенным системам эритроцитов и других тканей [Benirschke, 1970]. Это состояние рассматривают как явление химеризма у человека. Таким образом, для определения зиготности может быть необходимым исследование большого числа локусов. Оценки показателей непрерывно распределенных или количественных признаков (давление крови, уровень холестерина) более сходны у монозиготных близнецов по сравнению с оценками, полученными у дизиготных близнецов; чем теснее сходство, тем больше роль генетических факторов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗИГОТНОСТИ

Определение типа зиготности весьма существенно, если пары близнецов подвергаются генетическим исследованиям. Эта информация полезна также при определении возможности трансплантации органов, поскольку ее успех прямо пропорционален генетическому сходству индивидов по локусам гистосовместимости.

Кроме того, определение зиготности иногда необходимо для удовлетворения любопытства самих близнецов или их родственников. Методы определения зиготности формально были предложены уже в начале нашего столетия, но затем были существенно переработаны [Vogel, Motulsky, 1979]. Можно предположить, что разнополые близнецы всегда дизиготны, за исключением редких аномальных случаев, например, 45,X близнец и его 46,XY-близнец. Кроме того, близнецы дизиготны, если они различаются по любому известному признаку, который детерминирован одним генетическим локусом и проявляет полную пенетрантность. Таким образом, необходимость в тщательной оценке зиготности отпадает, если члены близнецовой пары сильно различаются (при учете внешнесредовых модификаций, таких как окраска волос и различия в массе тела). Если зиготность окончательно не установлена, то близнецов сравнивают по группам крови, сывороточным белкам, гаплотипам системы HLA и другим полиморфным менделирующим признакам [Race, Sanger, 1975; Smith, Penrose, 1954]. При исключении ошибок типирования даже единственное различие будет свидетельствовать о дизиготности близнецов. Однако если все исследованные признаки окажутся идентичными, это еще не свидетельствует об идентичности близнецов, поскольку и дизиготные близнецы могут быть сходными по данным признакам чисто случайно. Вероятность идентичности дизиготных близнецов по анализируемым признакам следует рассчитывать следующим образом (табл. 19). Анализ хромосомных вариантов также можно использовать для определения зиготности. Монозиготные близнецы должны быть конкордантными по всем исследуемым вариантам [Van Dyke et al., 1977]. Однако маркировка хромосомных вариантов не столько надежна, как использование некоторых других показателей зиготности, поскольку успешность метода изменяется в соответствии с техническими возможностями, опытом оценки варианта и стандартизацией критериев их оценки.

Другой метод определения зиготности основан на анализе данных о природе околоплодных оболочек [Corney, 1975b]. Поскольку дизиготная близнецовость является результатом двойных овуляций и оплодотворений, образуются два амниона и два хориона. Если же точки имплантации окажутся в непосредственной близости одна к другой, плаценты сростутся. Если монозиготная близнецовость развивается на ранних стадиях развития, возможно образование двух амнионов и двух хорионов (диамнионная, дихорионная); однако после 3-го дня может образоваться только один хорион. Монозиготная близнецовость, формирующаяся примерно между 9-м и 14-м днем, может быть только моноамнионной [Benirschke, 1972a, 1972b]. Для определения зиготности требуется визуальное и микроскопическое исследование плаценты. Ткани, разделяющие две эмбриональные полости, должны быть исследованы с помощью гистологических методов [Benirschke, 1972b]. Один амнион свидетельствует о монозиготности близне-

Таблица 19. Группы крови у членов семей, в которых родились однополые близнецы

Член семьи	Пол	Группа АВ0	Группа MN
Мать	Ж	A	MN
Отец	М	0	MN
Сибс	Ж	0	MN
Близнец А	М	0	MN
Близнец Б	М	0	MN

Зная типы наследования групп крови системы АВ0 и MN, можно определить генотипы родителей. Например, у матери генотип А0, у отца — 00. Ожидаемая частота у потомков генотипов А0 и 00 составляет 0,5. Мать и отец имеют генотип MN. Ожидаемые частоты у их потомства: 0,25 для MM, 0,50 для MN и 0,25 для NN. Используя полученную информацию и зная относительную вероятность (30%/70%) соотношения моно- и дизиготных близнецов в популяции (априорная вероятность), рассчитывают относительную вероятность зиготности пары:

Характеристика	Близнецы	
	монозиготные	дизиготные
Популяционная частота зиготности	0,3	0,7
Пол	1	0,5
АВ0 тип	1	0,5
MN тип	1	0,5
Совместная вероятность ¹	0,3	0,875 (0,7 × 0,5 × 0,5 × 0,5)

¹ Результат отдельных вероятностей.

Относительная вероятность того, что близнецы монозиготны, составляет $\frac{0,3}{0,3+0,875} = 0,26$. Относительная вероятность того, что близнецы дизиготны, составляет

$$\frac{0,875}{0,3+0,875} = 0,74.$$

При учете все большего числа дополнительных признаков относительная вероятность моно- и дизиготности может достигнуть 0,99 и более.

цов; при общем хорионе, но двух амнионах близнецы также монозиготны. Однако если обнаружены два хориона и два амниона, близнецы могут быть как моно-, так и дизиготными. У однополых диамнионных, дихорионных близнецов зиготность должна определяться ранее описанными методами. В одном исследовании при анализе особенностей плодных оболочек у 668 близнецовых пар обнаружено 20% монохорионных (монозиготные), 35% дихорионных разнополых (дизиготные) и 45% дихорионных однополых близнецовых пар. После того как в группе дихорионных одно-

полых пар близнецов было проведено определение серии монолокусных маркеров, оказалось, что 37% из них относятся к dizиготным близнецовым парам [Cameron, 1968].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЛИЗНЕЦОВОГО МЕТОДА ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Методы генетического анализа зависят от природы анализируемого признака. В близнецовых исследованиях используются специфические термины. Если оба члена близнецовой пары обладают либо не обладают рассматриваемым признаком, их называют конкордантными. Если же признак определяется только у одного близнеца, говорят о дискордантности пары по данному признаку. Близнецовые исследования обычно включают сравнение: 1) конкордантных и дискордантных монозиготных пар; 2) конкордантных моно- и dizиготных близнецовых пар; 3) монозиготных близнецов в специфических условиях среды; 4) монозиготных близнецов, воспитанных раздельно и вместе [Harvald, Hauge, 1965]. В отношении альтернативных признаков (например, расщелина неба) высокая степень конкордантности у монозиготных близнецов по сравнению с dizиготными рассматривается как указание на участие генетической компоненты. Однако это не всегда отражает участие генетических факторов. Кроме того, корреляция зиготности не указывает ни на значение генетической компоненты по сравнению с средовой компонентой, ни на тип наследования. В связи с этим разумнее говорить только о том, что монозиготные близнецы более схожи, чем dizиготные, в отношении изучаемого признака, что может быть обусловлено идентичностью генотипов.

При интерпретации данных необходимо принимать во внимание смещенность получаемых оценок [Allen, 1965; Cavali-Sforza, Bodmer, 1971]. Исчерпывающее обсуждение всех возможных искажений выходит за рамки книги, но несколько примеров помогут понять суть возникающих проблем. Например, известно, что монозиготные близнецы в отличие от dizиготных развиваются, как правило, в более сходных условиях внешней среды. Особенно этот факт следует учитывать при изучении психических и поведенческих признаков у близнецов. Таким образом, конкордантность в данном случае является результатом средовых факторов, включающих пренатальные, свойственные исключительно монохорионным монозиготным близнецам (например, сосудистые аномозы). Кроме того, монозиготные близнецы могут быть высоко конкордантными по подверженности к инфекционным заболеваниям и их осложнениям, однако конкордантность по осложнениям может и не отражать участия генетических факторов. В некоторой степени подобные смещения могут быть исправлены при сравнении монозиготных близнецов, воспитанных вместе и разделенных в раннем детстве. Выполнение подобных работ сопряжено с известными трудностями, и исследователь почти неизбежно опе-

рирует только незначительными выборками. Однако эти исследования все же позволяют оценить вклад средовых факторов в формирование анализируемого признака путем сравнения изменчивости одного и того же генопина в различных условиях среды. Это особенно ценно при анализе количественных признаков, таких как артериальное давление, на которое, как известно, оказывают влияние диета и другие факторы. Еще одним источником искажений являются постзиготические события (например, митотическое нерасхождение), которые могут привести к дискордантности монозиготных близнецов. Таким образом, необходимо очень осторожно отождествлять дискордантность у монозиготных близнецов с отсутствием генетического контроля в тех случаях, когда близнецы имеют различные хромосомные наборы (например 45,X и 46,XY).

Несмотря на эти затруднения, анализ конкордантности и дискордантности был использован для оценки генетических компонентов при различных заболеваниях, в том числе инфекционных процессах, подобных туберкулезу. Выявление увеличенной конкордантности у близнецовых пар в возрасте старше 40 лет привело к предположению о том, что в подверженности диабету взрослых генетические факторы имеют большее значение, чем в подверженности к детскому диабету [Pyke, Nelson, 1976]. Были рассчитаны оценки наследуемости (глава 1) для этих дискретных качественных признаков путем применения дополнительных моделей, включающих нормально распределенную подверженность (например, пороговая модель, обсуждаемая в главе 1). Кроме выявления генетической компоненты качественных признаков для состояний, контролируемых одним локусом, может быть рассчитана пенетрантность путем оценки конкордантности монозиготных близнецовых пар, в которых есть по крайней мере один пораженный. Этим оценивается частота или вероятность проявления гена.

В заключении следует отметить, что к настоящему времени затрачено много усилий на близнецовые исследования [Nance, 1978a, 1978b]. В результате исследований составлены близнецовые регистры [Christian, 1978]. К сожалению, информативность результатов генетического анализа данных близнецовых исследований ограничена, в частности, из-за искажений, возникающих при их интерпретации.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Генетика распространенных гинекологических заболеваний изучена недостаточно. Наши знания в этой области значительно отстают от знаний наследственных закономерностей в отношении других органов и систем (например, кожа или глаза), что можно в какой-то мере объяснить следующими причинами. Во-первых, при гинекологических заболеваниях в процесс вовлекаются внутренние половые органы, менее доступные для наблюдения и выявления заболевания, что затрудняет изучение роли генетических факторов. Во-вторых, генеалогическая информация, имеющая большое значение для изучения наследственных закономерностей, не всегда может быть точной. К примеру, маловероятно, что два sibса со сходной морфологической аномалией знают об этом, если в патологический процесс вовлечена шейка матки, а не рука. В-третьих, гинекологические заболевания встречаются только у женщин, поэтому данных о семейном накоплении заболеваний этой группы меньше, чем при заболеваниях, встречающихся у представителей и женского, и мужского пола. И, наконец, последнее обстоятельство — это недостаточный интерес генетиков к изучению гинекологических заболеваний.

Несмотря на отмеченные трудности, в настоящее время известно, что некоторые гинекологические заболевания обусловлены действием мутантных генов или имеют мультифакториальную природу с определенным участием генетических факторов. В настоящей главе будут рассмотрены именно эти состояния.

НОРМАЛЬНЫЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Хотя данных о наследуемости особенностей строения таза недостаточно, есть все основания предполагать участие в них генетических факторов. У большинства видов животных форма и размеры костей наследуются, что, вероятно, свойственно и для человека. Это предположение подтверждается тем, что у представителей негроидной расы более распространена антропидная и андропидная форма таза. Naylor и Warburton (1974) показали, что длина диагональной конъюгаты наследуется только у представителей европеоидной расы.

В исследованиях, проведенных на инбредных линиях мышей, было выявлено влияние наследственных факторов на развитие яичников. Масса яичников, число фолликулов в одном яичнике, время начала течки, реакция яичников на гонадотропин и скорость истощения фолликулов с возрастом различаются у животных разных видов и находятся, видимо, под генетическим контролем. В отношении человека такие данные отсутствуют.

Изученным признаком является лишь возраст начала менструаций. Проведение исследований у человека осложняется средовыми и социальными факторами, но все же получены данные о том, что возраст начала менструаций у монозиготных близнецов различается менее, чем у дизиготных [Petri, 1934; Tisserant-Perriger, 1953], а у сестер меньше, чем у женщин, не связанных кровным родством. Колебания наблюдаемых различий обусловлены скорее всего полигенной или мультифакториальной природой изучаемого признака. Знание возраста наступления менструаций у родственниц обследуемой может позволить врачу определить у нее возраст начала менструаций.

По мнению некоторых исследователей, количество крови, теряемой во время менструации, также находится под влиянием генетических факторов [Rybo, Hallberg, 1966]. Однако это единственное исследование, посвященное данному вопросу. Есть работы, в которых удалось показать, что корреляция по таким признакам, как длина цикла, регулярность менструаций, дисменорея и предменструальное напряжение в паре мать — дочь выше, чем у неродственных индивидов [Widholm, Kantero, 1971]. Кроме того, нарушения менструального цикла встречаются и при наследственно обусловленных гематологических заболеваниях. Меноррагии могут быть связаны с дефицитом свертывающих факторов II, V, VII и X, аутомно-доминантной болезнью Виллебранда, для которой начальным симптомом нередко бывает обильное кровотечение при хирургическом вмешательстве. Метро- или меноррагии отмечаются и при тромбoplastической тромбоцитопении (тромбастения), а при гемофилии (дефицит VIII фактора) такие явления неочевидны. Можно по аналогии предположить, что и возраст наступления менопаузы менее различается у сибсов и близких родственников, чем в общей популяции. Однако авторы не располагают данными по этому вопросу.

НАРУЖНЫЕ ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ

В настоящем разделе будут рассмотрены два относительно часто встречающихся состояния, с которыми сталкиваются гинекологи: перфорированная девственная плева и сращение малых половых губ. Другие нарушения половой дифференцировки с пороками развития наружных половых органов описаны в главе 10.

Неперфорированная девственная плева

В норме в центральной части девственной плевы имеется отверстие, через которое происходит отток слизи и крови из матки. В противном случае слизь и кровь скапливаются в матке и влагалище (гидрокольпос или гидрометрокольпос). Неperфорированная девственная плева встречается нередко, но эта аномалия легко исправляется крестообразным вскрытием плевы. McIlroy и Ward (1930) описали двух сибсов, у которых наблюдалась эта аномалия, о других же семейных случаях неизвестно.

Сращение малых половых губ

Этот дефект чаще всего является результатом воспалительных процессов, а не нарушения эмбрионального развития. Описаны случаи порока в четырех поколениях в «португальской» родословной [Suciro, Piloto, 1964] и у двух сибсов [Simpson, 1972].

ВЛАГАЛИЩЕ

Аплазия Мюллера или отсутствие влагалища

Влагалище бывает меньшим по размеру или отсутствует у многих женщин с двойственным строением наружных половых органов (псевдогермафродитизм). В настоящей главе будут рассмотрены только случаи аплазии влагалища с правильно сформированными наружными половыми органами: 1) отсутствие влагалища и всей или почти всей матки (аплазия мюллеровых каналов); 2) отсутствие части влагалища при нормально развитой матке (атрезия влагалища). Это два эмбриологически различные состояния. У 80—90% индивидов с отсутствием влагалища наблюдается аплазия мюллеровых производных; в остальных случаях встречается атрезия влагалища [Bryan, Nigro, Counsellor, 1949; Turunen, Unnerus, 1967; Cali, Pratt, 1968; Leduc, Van Campenhout, Simard, 1968; Jones, Wheelless, 1969; Jones, Scott, 1971].

Атрезия влагалища

При атрезии влагалища урогенитальный синус не образует каудальной части влагалища. Нижняя $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{5}$ часть влагалища замещается 2—3 см фиброзной ткани; выше этого участка расположены правильно сформированные верхняя часть влагалища, шейка и тело матки и маточные трубы. Атрезия влагалища встречается в 10—20% случаев при отсутствии его [Bryan, Nigro, Counsellor, 1949; Turunen, Unnerus, 1967; Leduc, Van Campenhout, Simard, 1968; Jones, Wheelless, 1969]. Семейных случаев порока не описано, и вообще данных об этом пороке меньше, чем об аплазии мюллеровых каналов. Часто в число обследуемых с отсутствием влагалища попадают лица с атрезией его.

Winter и соавт. (1968) описали четырех сибсов с ранее неизвестным аутосомно-рецессивным синдромом атрезии влагалища, гипоплазии или агенезии почек и дефектами развития среднего уха: ваковальни, фиксации молоточка и наковальни. Атрезия влагалища входит и в синдром Фразера [Fraser, 1962], характеризующийся криптофтальмом и слепотой (табл. 20).

Поперечная перегородка влагалища

Поперечная перегородка влагалища может быть разной локализации, а также полной или неполной. Толщина ее обычно составляет примерно 1 см и локализуется на нижней границе верх-

Таблица 20. Синдромы множественных пороков развития с аномалиями матки и влагалища

Синдром	Основные признаки	Аномалия	Наследование
Аплазия мюллеровых каналов, аномалии среднего уха, болезнь Клиппеля—Фейля [Park, Jones, 1971; Nager, Chen, Muscels, 1971]	Пороки развития молоточка, наковальни и стремени, болезнь Клиппеля—Фейля	Аплазия мюллеровых капалов	Неизвестно
Синдром Винтера [Winter et al., 1968]	Аномалии среднего уха, агенезия почек	Атрезия влагалища	Аутосомно-рецессивное
Синдром Фразера [Fraser, 1962]	Криптофтальм, аномалии наружного уха	Атрезия влагалища, двурогая матка	Возможно аутосомно-рецессивное
Синдром кисть—стопа—матка [Poznanski et al., 1975]	Аномалии метакарпальных и метатарзальных костей. Деформация больших пальцев рук	Двурогая матка	Аутосомно-доминантное
Синдром Меккелля [Opitz, Howe, 1969]	Полидактилия, аномалии глаз, расщелина неба, поликистоз почек, затылочная грыжа	Двурогая матка, двойственное строение наружных половых органов у мальчиков	Аутосомно-рецессивное
Синдром Рудигера [Rudiger et al., 1971]	Гипоплазия дистальных частей конечностей, агенезия ушных хрящей, брахидактилия, обструкция мочеиспускательного канала в месте соединения с мочевым пузырем	Двурогая матка	Возможно аутосомно-рецессивное

Из: Simpson J. L. Disorders of sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976.
Печатается с разрешения.

ней трети влагалища [Jones, Scott, 1974; Lodi, 1951], но может располагаться в средней и нижней третях его [Lodi, 1951]. Обычно в центре перегородки находится отверстие [Bowman, Scott, 1954; Deppisch, 1972], но иногда оно может располагаться эксцентрично [Kanagasuntheram, Dassanayake, 1958; White, 1966]. Отсутствие отверстий приводит к развитию гидро- или гидрометрокольпоса вследствие скопления слизистых и менструальных выделений. Другие органы малого таза обычно не изменены, хотя иногда встречается двурогая матка.

Перегородка влагалища развивается скорее всего либо вследствие нарушения слияния, либо образования производных уrogenитального синуса и мюллеровых капалов. Это объяснение осно-

вано, во-первых, на локализации перегородки (обычно в предполагаемых участках слияния) и, во-вторых, на гистологической картине перегородки [Simpson, 1976]. В некоторых случаях описано аутосомно-рецессивное наследование порока, особенно у амишей [McKusick, Weilbaecher, Gragg, 1968]. Dungy, Aptekar и Сapp (1971) описали большую с поперечной перегородкой влагалища, полидактилией и врожденным пороком сердца. Последний случай подтверждает предположение Pinsky (1974) о том, что мутантный ген обладает плейотропным действием.

Продольная перегородка

Перегородка во влагалище может быть не только поперечной, но и продольной: сагиттальной или венечной. Продольная перегородка появляется в результате нарушения пролиферации мезодермы или персистенции эпителия и редко проявляется клинически. Иногда она задерживает 2-ю стадию родов. Наследственная природа дефекта не установлена, хотя Edwards и Gale (1972) описали аутосомно-доминантный синдром, компонентом которого является продольная перегородка влагалища в сочетании с пороками кистей и недержанием мочи вследствие аномалии шейки мочевого пузыря.

ШЕЙКА МАТКИ

Отсутствие или атрезия шейки матки

Отсутствие или гипоплазия шейки матки как изолированный порок встречается редко. Опубликовано очень немного подобных сообщений [Geary, Weed, 1973] и отсутствуют описания семейных случаев. Этот дефект развития обусловлен нарушением процессов канализации мюллеровых каналов или локальной пролиферацией эпителия уже после формирования канала. Клинически проявляется в виде гидрometroкольпоса. Шеечный канал может отсутствовать и при истинном гермафродитизме [Van Niekerk, 1974; Simpson, 1978b].

Недостаточность шейки матки

Наследственного предрасположения к пороку не выявлено [Naylor, Warburton, 1974]. Однако можно предполагать, что у лиц с патологией соединительной ткани может отмечаться предрасположенность к развитию этого порока (см. главу 2).

МАТКА

Предлагаемые вниманию читателя нарушения описаны более подробно в других источниках [Simpson, 1976; Sarto, Simpson, 1978].

Аплазия мюллеровых каналов

Аплазия мюллеровых каналов приводит к отсутствию тела и шейки матки, а также верхней части влагалища. Влагалище имеет длину 1—2 см и формируется исключительно путем инвагинации урогенитального синуса. Основной жалобой больных с аплазией мюллеровых ходов является первичная аменорея. Вторичные половые признаки развиты нормально, но матка не пальпируется. Феномен рудиметарной матки некоторые исследователи называют синдромом Рокитанского — Кустера — Хаушера.

Аплазия мюллеровых каналов чаще, чем можно ожидать, сочетается с аномалиями почек (38%) [Phelan, Counseller, Greene, 1953; Thompson, Wharton, Te Linde, 1957; Leduc, Van Compenhout, Simard, 1968], такими как тазовая почка, эктопия и односторонняя аплазия почки. Частота скелетных аномалий, особенно позвоночного столба, также повышена. Следовательно, при обследовании больных с аплазией мюллеровых каналов необходимо проводить экскреторную урографию и рентгенографию позвоночника.

Имеются единичные сообщения о случаях аплазии мюллеровых каналов у сибсов [Sarto, Simpson, 1978]. Результаты наблюдений соответствуют модели полигенного или мультифакториального наследования, и, действительно, формальное исследование, выполненное авторами настоящей книги, выявило заметные отклонения сегрегационных частот от ожидаемых при моногенном наследовании. Полученные данные не согласуются с данными Carson и соавт. (1978a), считающих, что в некоторых случаях аплазия мюллеровых протоков наследуется как аутосомно-доминантный признак, ограниченный полом.

Единственным нарушением, с которым следует проводить дифференциальную диагностику, является синдром тестикулярной феминизации (андрогенная нечувствительность). Этот синдром исключается путем исследования кариотипа и строения половых органов. Кроме того, у больных с аплазией мюллеровых каналов в пубертатном периоде появляется оволосение области лобка, в то время как при тестикулярной феминизации оволосение отсутствует.

Аплазия мюллеровых каналов, аномалии среднего уха и аномалия Клиппеля — Фейля

У двух женщин, не состоявших в родстве, были обнаружены аплазия мюллеровых каналов, глухота по проводящему типу и аномалия Клиппеля — Фейля [Nager, Chen, Mussels, 1971; Park, Jones, 1971]. Длина влагалища у них не превышала 1—2 см, матка отсутствовала. Глухота проводящего типа обусловлена аномалиями развития наковальни, молоточка и стремени и спящем молоточка с аттиком. Известны и другие случаи синдрома [Baird, Lowry, 1974; Mecklenburg, Krueger, 1974], но данные о семейном накоплении отсутствуют.

Истинное удвоение мюллеровых каналов

Истинное удвоение матки встречается редко и обусловлено, вероятно, разделением одного или обоих мюллеровых каналов на ранних стадиях эмбриогенеза. При этом образуются две матки, каждая из которых имеет по две маточных трубы. Одна или обе матки могут быть рудиментарными или двурогими. Семейные случаи не описаны. Истинную дубликацию следует отличать от неполного слияния мюллеровых каналов, при котором каждая матка связана только с одной маточной трубой.

Неполное слияние мюллеровых каналов

В процессе эмбриогенеза мюллеровы каналы — изначально парные образования — сливаются, а затем из них формируются верхняя часть влагалища, матка и маточные трубы. Образование мюллеровых каналов происходит у 8-миллиметрового зародыша; процессы слияния и образования каналов заканчиваются у эмбрионов, достигших длины 150—200 мм. Нарушение слияния приводит к образованию двух маток, каждая из которых соединена только с одной маточной трубой в отличие от истинного удвоения мюллеровых каналов. Иногда один из мюллеровых каналов не сливается с другим и образуется рудиментарный рог.

Описаны случаи неполного слияния мюллеровых каналов у сибсов, а также у матери и дочери [Sarto, Simpson, 1978] (рис. 34). Хотя формальные генетические исследования не проводились, относительно редкие случаи аномалии в семье предполагают полигенный или мультифакториальный механизм наследования.

Синдромы множественных пороков, включающих неполное слияние мюллеровых каналов

Неполное слияние мюллеровых каналов может быть компонентом некоторых генетически детерминированных синдромов, например, синдромов Меккеля [Mecke, Passarge, 1971], Фразера [Fraser, 1962] и Рудигера [Rudiger et al., 1971]. Особый интерес представляет синдром кисть — стопа — матка, наследуемый как аутосомно-доминантный признак, при котором у пораженных женщин отмечаются двурогая матка и характерные пороки развития кистей и стоп [Poznanski et al., 1975].

Лейомиомы

На роль генетических факторов в этиологии лейомиом матки указывают различия в частоте этого заболевания у представительниц разных рас. Некоторые исследователи, в том числе и авторы настоящей книги, выявили семейные случаи лейомиом. Winkler и Hoffman (1933), используя анкетный метод, провели сравнение

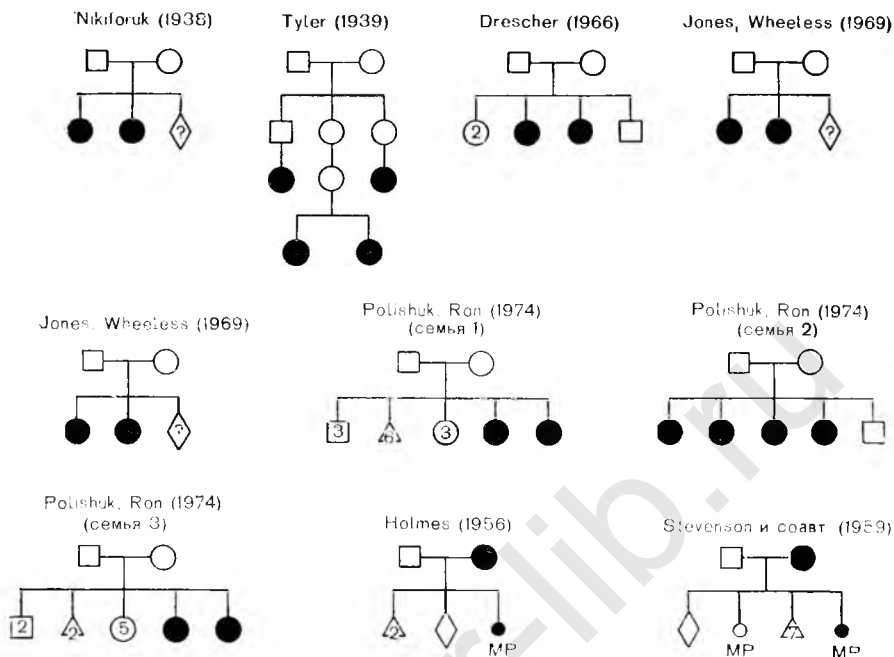


Рис. 34. Фрагменты родословных 10 семей, в которых наблюдаются повторные случаи неполного слияния мюллеровых каналов.

Черные кружки — пораженная женщина; черные кружки с символом MP — мертворожденные пораженные девочки; светлые треугольники — спонтанные аборты; светлые ромбы — пол неизвестен; светлые кружки с символом MP — мертворожденные [по Sarto G. E., Simpson J. L. Abnormalities of the Mullerian and Wolffian duct systems—Birth Defects, 1978, 14(6c), p. 47. Печатается с разрешения].

частоты заболевания у родственников 356 пробандов с контрольной группой. В 1-й группе было выявлено 62 больных, во второй — только 19. У близких родственников пробанда с лейомиомами (сиссы, матери, дочери, бабушки и внуки) заболевание встречалось в 4 раза чаще по сравнению с обследуемыми контрольной группы; у родственников более дальней родства — в 2 раза чаще. Полученные данные соответствуют полигенно-мультифакториальной модели наследования. Однако использованный анкетный метод недостаточно надежен и требуется проведение систематических исследований, тем более что результаты исследования Naylor и Warburton (1974) вообще не позволяют сделать вывода об участии генетических факторов в этиологии заболевания.

Knott и Knott-Born (1964) описали случай лейомиоматоза матки и кожи у матери и дочери. Tyson и соавт. (1970) сообщили о лейомиоматозе у 7 из 33 женщин с ахондроплазией, спондилоэпифизарной дисплазией или карликовостью.

Эндометриоз

Ранее уже высказывались предположения о семейной предрасположенности к эндометриозу [Gardner, Greene, Ranney, 1953; Frey, 1957; Ranney, 1971; Simpson, 1972], что подтверждается данными, совсем недавно полученными Simpson и соавт. (1980) и Malinak и соавт. (1980), обследовавшими родственников 123 пробандов с гистологически подтвержденным эндометриозом. У 9 из 153 (5,9%) сестер в возрасте старше 18 лет и у 10 из 123 (8,1%) матерей было выявлено такое же заболевание, в то время как среди родственников I степени со стороны мужей пробандов эндометриоз обнаружен в 1% случаев. Женщины, у которых были больны сестры или мать, страдали более тяжелой формой эндометриоза. По данным Malinak и соавт. (1980), эндометриоз был более выражен у 11 из 18 пробандов (61%), родственники I степени у которых также страдали эндометриозом, по сравнению с 23% пробандов, родственники которых были здоровы. Simpson и соавт. (1980a) предполагают наиболее вероятной полигенно-мультифакториальную этиологию заболевания, хотя это предположение нельзя считать полностью доказанным.

ИЗОЛИРОВАННОЕ ОТСУТВИЕ МАТОЧНЫХ ТРУБ

Отсутствие маточных труб встречается редко [Kent, 1956]. И действительно, они сохраняются даже при аплазии всех остальных производных мюллеровых каналов (матка, ее шейка и верхняя часть влагалища). В некоторых случаях одностороннее отсутствие яичника может сочетаться с отсутствием маточной трубы на той же стороне [Georgy, Vicchnicki, 1974]. Это указывает на сходство патогенетического механизма (включающего сосудистые нарушения после дифференциации половых желез и протоков) данного порока и анорхии [Simpson et al., 1971a] (глава 10).

Яичники

Дисгенезия половых желез относится к известным генетически детерминированным нарушениям функции яичников. В то же время этиология таких состояний, как нечувствительность яичников к гонадотропину, синдром Штейна — Левенталя и новообразования яичников, до конца неясна.

Нечувствительность яичников к гонадотропину

Невосприимчивость конечного органа к различным стимулирующим гормонам гипофиза хорошо известна [Rimoin, Schimke, 1971]. Таким образом, не было неожиданным сообщение Jones и Mogaes-Ruebsen (1969) о трех женщинах с первичной аменореей, повышенным уровнем гонадотропина и гистологически нормальными яичниками. У всех трех женщин были нормально развиты вто-

ричные половые признаки. В дальнейшем были описаны и другие случаи с аналогичными проявлениями. При этом у этих женщин яичники длиннее и тоньше, чем в норме («жировые тязи») [Jones, Morgaes-Ruebsen, 1969].

Механизм резистентности яичников к гонадотропину неизвестен, но возможно, что он связан с функционально аномальными ФСГ или ЛГ или аутоиммунным процессом. Однако при иммунологических и биохимических исследованиях не было обнаружено аномалий указанных гормонов, а Glass и Kase (1970) показали, что аутоиммунный процесс не является основным этиологическим фактором данного состояния. Случаи семейного накопления неизвестны.

Синдром поликистоза яичников (синдром Штейна — Левентала)

Синдром Штейна — Левентала — распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся поликистозом яичников, ожирением, гирсутизмом и бесплодием вследствие ановуляции. Детальное описание синдрома и его лечение приводится в специальных руководствах. Синдром характеризуется различной степенью выраженности и в действительности может представлять гетерогенную группу. Обычно у больных при этом отмечается гирсутизм и либо вторичная аменорея, либо олигоменорея, но иногда может быть и первичная аменорея. Вероятно, у 1—2% больных с первичной аменореей отмечается синдром Штейна — Левентала. Секреция ЛГ нарушена, но остается неясным, является ли это первичным дефектом или результатом гиперсекреции андрогенов.

Имеются данные о наследственной обусловленности синдрома. Соорег и соавт. (1968), обследуя родственников обоого пола пробандов с синдромом Штейна — Левентала, пришли к заключению, что это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью. Cohen и соавт. (1975) и Wilroy и соавт. (1975) предполагают X-сцепленное доминантное наследование.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Вульва и влагалище

Роль наследственных факторов или предрасположение к раковым заболеваниям вульвы и влагалища у человека еще не установлены, что связано с отсутствием формальных исследований в данной области. Однако есть сообщения о том, что у некоторых видов мышей отмечается высокая частота карцином вульвы, а у других видов — высокая частота карцином влагалища [Murphy, 1966]. Эти данные в определенной мере могут указывать на целесообразность поиска генетических факторов для рассматриваемых заболеваний и у человека.

Шейка матки

Семейные случаи рака шейки матки встречаются очень редко. Ни Rotkin (1966), ни Albert и Child (1977) не обнаружили повышенной частоты рака шейки и тела матки или рака яичников у близких родственников. Rotkin описал несколько пар монозиготных близнецов, дискордантных по раку шейки матки, хотя описаны и случаи конкордантности близнецов по этому заболеванию. Известно, что существенное значение в развитии рака шейки матки имеют эпидемиологические и определенные социально-экономические факторы и, возможно, роль наследственных факторов невелика.

Матка

Помимо эпидемиологических факторов (например, эстрогены), хорошо известных гинекологам, в этиологии карцином эндометрия определенную роль играют и наследственные факторы [Albert, Child, 1977]. Lynch и соавт. (1966) провели обследование 154 пробандов с карциномой эндометрия. Оказалось, что у 17% родственников I степени пробандов была обнаружена аденокарцинома эндометрия или толстой кишки. Авторы считают, что аденокарцинома матки — аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью.

Семейное предрасположение к раку матки не вызывает сомнений, но аденокарцинома эндометрия может быть обусловлена действием не только одного гена. Кроме того, рак эндометрия сочетается с гипертензией и ожирением, которые относятся к признакам с наследственным предрасположением. Саркомы или гетерологические мезодермальные карциномы еще не были предметом генетических исследований.

Яичники

В 90% случаях все злокачественные опухоли яичников развиваются из герминативного эпителия, в остальных случаях — из половых клеток или клеток стромы. Очевидно, что в развитии заболевания участвуют как генетические, так и средовые факторы.

Эпидемиология

Эпидемиологические аспекты опухолевых заболеваний яичников недостаточно изучены, поскольку многие исследователи не выделяют разные типы заболеваний. Тем не менее некоторые данные заслуживают внимания [Falthalla, 1972; Simpson, Photopulos, 1976a, b]. Например, частота новообразований яичников ниже в Японии, чем в большинстве западных стран. Однако у первого поколения японцев, живущих в США, отмечается при-

мерно та же частота патологии, что и у американцев европеоидной расы, поэтому одни лишь генетические факторы не могут объяснить этнические различия в частоте заболевания. Более высокая частота обнаружена у евреев-ашкенази, чем сефардов, у южноафриканских банту, чем у американцев, и у американцев европейского происхождения, чем у американских индейцев [Falthalla, 1972; Simpson, Photopulos, 1976b]. В Великобритании большая частота заболевания выявлена у представителей более высоких социально-экономических групп. Опухоли яичников чаще встречаются у женщин из близнецовых разнополых пар, чем у женщин из однополых близнецовых пар [Nance, 1975].

Эпителиальный рак яичника

В литературе имеются сообщения о семейных случаях эпителиальных опухолей яичника [Fraumeni et al., 1975; Simpson, Photopulos, 1976b]. Обычно это папиллярная серозная аденокарцинома, хотя не всегда приводятся данные гистологических исследований. Описаны случаи заболевания в одном или нескольких поколениях [Fraumeni et al., 1975; Li et al., 1970; Lurian, Piver, 1979], а также у сибсов. Опухоли яичников в этих родословных, по-видимому, клинически не отличаются от спорадических опухолей. Однако в одной семье описаны три больных сибса в возрасте до 20 лет [McCrann, Marchant, Bardawil, 1974]. Возраст начала заболевания и частота двустороннего процесса, вероятно, схожи в семейных и несемейных случаях. (Семейные случаи обычно характеризуются двусторонним процессом и ранним возрастом начала заболевания) [Knudson, Strong, Anderson, 1973]. Однако имеющиеся данные недостаточны для утверждения, что некоторые типы аденокарцином яичников обусловлены действием доминантного гена (генов) или имеют полигенно-мультифакториальную этиологию. Генетические исследования, проведенные в изоляте, указывают, что и рецессивные гены не имеют решающего значения в этиологии эпителиальной опухоли яичников [Simpson et al., 1981].

В отношении опухоли Бреннера семейные случаи не описаны. Lynch и Krush (1971) и Fraumeni и соавт. (1975) описали родословную, в которой встречались случаи рака молочных желез и эпителиальной опухоли яичников.

Эмбрионально-клеточные опухоли

К эмбрионально-клеточным опухолям яичников относятся доброкачественная кистотератома, эмбриональные карциномы (опухоль желточного мешка, эндодермального синуса, дисгерминома, гонадобластома и хориокарцинома). Семейные накопления случаев эмбриональных карцином не описаны, но есть данные о возможном участии генетических факторов в развитии других видов опухолей эмбриональных тканей.

Доброкачественные кистотератомы

Тератома (дермоидная опухоль) может развиваться как в половых железах, так и вне их. Опухоли, развившиеся вне половых желез, могут быть связаны с секвестрацией эмбриональных клеток до стадии дифференциации, когда клетки теряют свои полипотентные свойства. В противоположность этому тератомы половых желез, вероятно, развиваются в результате партеногенеза [Linder, McGraw, Hecht, 1975]. Предположение об участии генетических факторов в этиологии яичниковых дермоидных опухолей возникло в связи с высокой частотой двустороннего процесса и молодым возрастом начала заболевания. Двусторонний процесс и ранний возраст начала заболевания — характерные признаки наследственных опухолей [Knudson, Strong, Anderson, 1973]. Тератомы яичников описаны у сестер, матери и дочерей, а также у тройни [Simpson, Photopulos, 1976]. Если патогенез тератоидных опухолей яичников действительно связан с нарушением мейоза, то логично предположить, что мутантный ген «тератомы» воздействует на процесс деления клеток.

Дисгерминомы у индивидов 46, XX

Семейные случаи дисгермином передки у индивидов с 46,XY дисгенезией гонад, но относительно редко встречаются при 46,XX дисгенезии. Однако Jackson и соавт. (1967) сообщили о 46,XX дисгерминоме в двух или, возможно, трех поколениях родословной ямайской семьи.

Гонадобластомы и 46, XY-дисгерминомы

Примерно у 25% лиц с XY дисгенезией половых желез и 15% лиц с 45,X/46,XY кариотипом развиваются либо гонадобластомы, либо дисгерминомы [Simpson, Photopulos, 1976a]. Дисгерминомы могут быть злокачественными, обычно чувствительными к облучению опухолями. Гонадобластомы обычно доброкачественные, хотя в 10% случаев происходит их малигнизация. Оба типа опухолей могут развиваться уже на 2-м 10-летии жизни. Таким образом, 46,XY дисгенезия половых желез, наследуемая по X-сцепленному рецессивному типу, и 45,X/46,XY мозаицизм являются показанием для немедленного удаления желез.

Опухоли стромы яичников

Опухоли стромы включают гранулезоклеточные, текаклеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли и Лейдига. Нередко встречаются смешанные опухоли.

Гранулезоклеточные опухоли

Семейные случаи гранулезоклеточных опухолей встречаются редко. Следует отметить, что опухоли яичников, особенно гранулезоклеточные, часто сочетаются с синдромом Пейтца — Егерса (поли-

поз кишечника, пигментация слизистой оболочки губ и полости рта). В исследовании, проведенном Dozois, Kempers, Dahlin (1970), у 16 из 115 больных с синдромом Пейтца — Егерса были опухоли яичника. Интересен тот факт, что гранулезоклеточная опухоль относительно часто встречается у многих животных. Этиология гранулезоклеточной опухоли у животных, по всей видимости, связана с легкостью элиминации оогониев; если оогонии отсутствуют, то в ответ на повышенный уровень гонадотропина происходит пролиферация гранулезных клеток [Falthalla, 1972]. Развитие гранулезоклеточных опухолей у грызунов может быть вызвано облучением или введением 9,10-диметил-1,2-бензантрацена или прогестеронов [Kragur, 1970]. Чувствительность к новообразованиям зависит от генотипа животного [Marchant, 1959].

Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига

Эти опухоли, хотя и редко встречающиеся, наблюдали у сибсов, двоюродных сибсов, в двух или более поколениях [Simpson, Photopulos, 1976b], что может определенным образом указывать на влияние генетических факторов в их этиологии.

Фибромы и фибросаркомы

Фибросаркомы яичника описаны у дизиготных близнецов; других примеров накопления неизвестно [Simpson, Photopulos, 1976b]. Фибромы яичника могут встречаться при синдроме базально-клеточного невуса и лейрофиброматозе (болезнь Реклингхаузена) [Glendenning, Herdit, Block, 1963].

Трофобластическая болезнь

Повторный риск трофобластической болезни составляет примерно 1—2%. Это значительно выше популяционной частоты, равной 1/2000. Кроме того, частота трофобластической болезни различна в разных географических районах. Хотя эти факты и могут указывать на роль наследственных факторов в развитии трофобластической болезни, но тип наследования точно неизвестен. Более того, наблюдаемая связь между питанием и трофобластической болезнью должна настораживать исследователей, и повторные случаи могут быть обусловлены действием вредных факторов внешней среды. Если генетические факторы и играют значительную роль в этиологии трофобластической болезни, то, вероятно, их действие проявляется через иммунологическую систему. Авторы располагают только косвенными доказательствами участия иммунологических факторов в развитии трофобластической болезни; у них отсутствуют прямые доказательства того, что специфические родительские аллели гистосовместимости (HLA) обуславливают повышенную или пониженную чувствительность к трофобластической болезни. С другой стороны, у женщин с тро-

Фобластической болезнью кожный трансплантат, полученный от супруга, отторгается медленнее, чем у индивидов контрольной группы, что указывает на важность иммунологической реактивности организма, находящейся под генетическим контролем.

Интересные данные получены при цитогенетическом исследовании трофобластической болезни. Клетки пузырного заноса могут иметь диплоидные (46,XX; 46,XY) или триплоидные (69,XXX; 69,XXY) хромосомные наборы. (Плаценты триплоидной абортации) [Carr, 1968]. Vassilakos, Riotton, Kajii (1977) выделяют два цитогенетических класса пузырных заносов: 1) «классический» пузырный занос, часто малигнизирующийся, обычно диплоидный и не имеющий частей плода, и 2) неклассический занос, редко малигнизирующийся, обычно триплоидный, при котором часто обнаруживаются части плода. При использовании разных вариантов хромосом для установления происхождения клеток Kajii и Ohama (1977) и Jacobs и соавт. (1978) удалось показать, что в диплоидном пузырном заносе оба гаплоидных набора могут быть отцовские (андрогенетические). Андрогагенез встречается в тех случаях, когда отсутствует материнский пронуклеус при сингамии или материнский гаплоидный набор теряется после сингамии. Это возможно либо при оплодотворении диплоидным сперматозоидом, либо при полиспермии. Если вероятность трансформации в инвазивные формы или хориокарциному для диплоидного заноса больше, чем для триплоидного пузырного заноса, обнаружение андрогенетического диплоидного пузырного заноса удивительно, потому что только отцовские локусы гистосовместимости должны облегчать отторжение и, следовательно, уменьшать вероятность малигнизации. Прежде чем использовать полученные данные в клинической практике, необходимо провести дополнительные исследования, но результаты цитогенетических исследований окажут большую помощь в диагностике и ведении указанных состояний.

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ И ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Нарушения половой дифференцировки могут быть классифицированы по-разному. До недавнего времени классификация аномалий полового развития основывалась на анатомических различиях, например, мужской, женский псевдогермафродитизм и истинный гермафродитизм. Благодаря успехам, достигнутым в области эндокринологии и генетики, стало очевидно, что подобных нарушений существует много больше, чем можно было предполагать, и что классификация их по анатомическому принципу явно несовершенна.

Хотя были предложены многочисленные классификации, с клинической точки зрения предпочтительнее вначале отнести пораженного индивида в одну из больших категорий, которые легко определяются на основе хромосомного анализа и состояния половых органов. Эти категории включают дисгенезию половых желез, истинный гермафродитизм, женский и мужской псевдогермафродитизм, синдром Клайнфельтера и гипогонадизм. В пределах каждой категории различные нарушения лучше всего разделять на основе их этиологии: хромосомные аномалии, рецессивные или доминантные мутации, тератогенные факторы.

В настоящей главе будут коротко описаны только наиболее распространенные нарушения в системе половых хромосом и половой дифференцировки; подробное описание их можно найти в других источниках [Simpson, 1976; Simpson, 1980b]. Особое внимание будет уделено этиологии и диагностике; психологические аспекты, вопросы хирургического и терапевтического лечения рассматриваются в других руководствах. Аномалии развития мюллеровых производных обсуждались в главе 9.

ОСНОВЫ ЭМБРИОЛОГИИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И АНТИГЕН Н-У

Если нормальная яйцеклетка, несущая X-хромосому, оплодотворяется сперматозоидом с Y-хромосомой, образуется зигота с мужским кариотипом 46,XY. Если яйцеклетка оплодотворяется сперматозоидом с X-хромосомой, то образуется зигота 46,XX (женский кариотип). Фактор, детерминирующий развитие семенников, локализуется, вероятно, на коротком плече Y-хромосомы [German, Simpson, Lemore, 1973; Simpson, 1975, 1976]. Этот участок Y-хромосомы не флуоресцирует. Механизм действия фактора, детерминирующего развитие яичек, неизвестен, но Wachtel и соавт. (1975, 1977) показали, что в процесс их дифференцировки вовлечен поверхностный антиген Н-У.

О том, что антиген Н-У может направлять дифференцировку яичек, свидетельствуют косвенные и прямые доказательства. Косвенные доказательства основаны на следующих данных [Simpson, 1980a; Wachtel., 1977, 1979]:

- 1) антиген Н-У эволюционно консервативен, он обнаружен у всех обследованных видов млекопитающих, имеющих Y-хромосому;
- 2) по крайней мере один локус антигена Н-У расположен близко или идентичен локусу фактора, детерминирующего развитие яичек;
- 3) 48,XXYY мужчины имеют вдвое больший титр антигена Н-У, чем 46,XX мужчины;
- 4) антиген Н-У обнаружен у человека и у мышей с нечувствительностью к андрогенам, что указывает на индуцирование его не только андрогенами;
- 5) экспрессия антигена Н-У на XY-клетках происходит после переноса их в женский организм;
- 6) антиген Н-У обнаружен примерно в 50% бластоцист у мышей [Kreo, Goldberg, 1976], т. е. на стадии, предшествующей органогенезу и, следовательно, дифференцировке яичек;
- 7) антиген Н-У обнаружен у истинных гермафродитов с 46,XX кариотипом;
- 8) антиген Н-У присутствует только в яичковой, но не яичниковой части овоцестис [Winters et al., 1979]. Таким образом, антиген Н-У выявляется только в том случае, если имеется ткань яичек [Wachtel, 1977, 1979].

Существуют и прямые доказательства участия антигена Н-У в дифференцировке яичек. В эксперименте диссоциированная ткань яичек поворожденных мышей и крыс может агрегировать в тубулярные структуры [Ohno, Negain, Ciccarse, 1978; Zenzes, Wolf, Gunther, 1978]. Однако при добавлении Н-У антисыворотки диссоциированные клетки яичек реагируют уже с образованием фолликулоподобных структур. Некоторые исследователи представили более демонстративные данные об индуцированном Н-У антигеном превращении яичниковых герминативных клеток в тубулярноподобные структуры [Zenzes, Wolf, Engel, 1978].

Естественно, эта гипотеза требует дальнейшей проверки, тем более что есть данные, которые трудно объяснить с ее позиций. Например, 45,X индивиды имеют антиген Н-У, хотя титры его низки. Предполагается, что на X-хромосоме есть гены, подавляющие проявление Н-У. Кроме того, вероятно, что структурный ген Н-У локализован не на Y-, а на X-хромосоме или на аутосоме [Wolf, 1981]. Тем не менее участие антигена Н-У в дифференцировке яичек несомненно.

Независимо от антигена Н-У примордиальные герминативные клетки происходят из энтодермы желточного мешка. К 8-й неделе эмбрионального развития они мигрируют в область половых бугорков, которые в свою очередь образуются из утолщения целомического эпителия. На этой стадии половые железы 46,XX и

46,XY эмбрионов неразличимы. Если примордиальные герминативные клетки имеют 46,XY хромосомный набор, половые железы дифференцируются в яички. В отсутствии Y-хромосомы (46,XX или 45,X), или, точнее, в отсутствии достаточного количества антигена H-Y, половые железы дифференцируются в яичники. Если отсутствуют две интактные X-хромосомы, большинство фолликулов дегенерирует к моменту рождения.

После окончания дифференцировки яички начинают секретировать два гормона. Клетки Лейдига у плода продуцируют андроген, вероятно тестостерон. Этот гормон способствует сохранению вольфовых и развитию семеновыносящих протоков, придатков яичка и семенных пузырьков. Вирилизация наружных половых органов происходит после превращения тестостерона в дигидротестостерон с помощью 5 α -редуктазы [Siiteri, Wilson, 1974]. Этот процесс может быть воспроизведен в экспериментальных условиях путем введения тестостерона женским или кастрированным мужским эмбрионам. Клетки Сертоли у плода продуцируют другой гормон — гликопротеин, вызывающий регрессию мюллеровых производных (матка и маточные трубы). Действие этого гормона не может быть воспроизведено никаким из известных соединений. В отсутствии этих двух гормонов наружные половые органы развиваются по женскому типу, мюллеровы каналы дифференцируются с образованием матки и маточных труб, а вольфовы каналы подвергаются обратному развитию. Описанные изменения наблюдаются в норме у 46,XX эмбрионов, а также у кастрированных 46,XX и 46,XY эмбрионов.

ЖЕНСКИЙ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ

Женский псевдогермафродитизм — аномалия полового развития, не связанная с нарушением в системе половых хромосом и обусловленная либо генными, либо тератогенными факторами. В большинстве случаев аномалии развития затрагивают только паружные половые органы, но иногда эти аномалии могут быть связаны с аномалиями развития каудальной части кишечной трубки, клоакальной или уrogenитальной мембран.

Генные формы

Генные формы женского псевдогермафродитизма разделяют на формы с нарушением биосинтеза гормонов коры надпочечников и без нарушения их биосинтеза.

Гиперплазия коры надпочечников

(адреногенитальный синдром):

общие положения

Адреногенитальный синдром развивается в результате дефицита различных ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов (рис. 35). Например, дефицит 21-гидроксилазы, 11 β -гид-

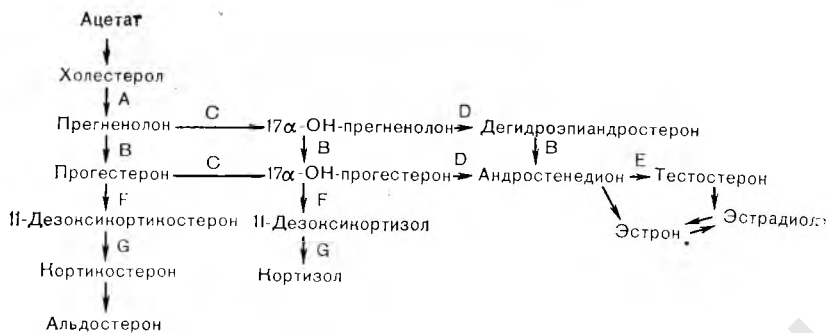


Рис. 35. Краткая схема биосинтеза гормонов коры надпочечников.

Буквами обозначены ферменты, участвующие в превращениях: А — 20 α -гидроксилаза, 22R-гидроксилаза и 20, 22-десмолаза; В — 3 β - α л-дегидрогеназа; С — 17 α -гидроксилаза; D — 17, 20-десмолаза; E — 17-кетостероидредуктаза; F — 21-гидроксилаза; G — 11 β -гидроксилаза [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 158. Перепечатано с изменениями с разрешения].

роксилазы и 3 β - α л-дегидрогеназы ведет к развитию женского псевдогермафродитизма. Общим для всех форм адреногенитального синдрома (АГС) является нарушение синтеза кортизола, регулирующего секрецию АКТГ по типу механизма обратной связи. Избыточное выделение АКТГ приводит к увеличению синтеза стероидных предшественников, из которых синтезируются андрогены (см. рис. 35). Поскольку надпочечники у плода начинают функционировать на 3-м месяце внутриутробного развития, излишняя продукция андрогенов вызывает вирилизацию паружных половых органов (рис. 36). Развитие внутренних половых органов не нарушается, поскольку оно не зависит от андрогенов.

Синдромы гиперплазии надпочечников — наиболее распространенная причина двойственности строения половых органов. При обследовании индивидов с признаками псевдогермафродитизма в первую очередь следует исключить эти заболевания, поскольку дефицит кортизола и кортикостерона приводит к потере натрия. В отсутствие лечения развивается гипонатриемия, гиперкалиемия, дегидратация и возможен смертельный исход вследствие почечной недостаточности.

У женщин с дефицитом 21- или 11 β -гидроксилазы отмечается гипертрофия клитора, срастание губно-мошоночных складок, аномальное расположение отверстия мочеиспускательного канала (см. рис. 38). Степень вирилизации варьирует у индивидов с одним и тем же типом АГС. Производные вольфова канала (семевыносящие протоки, семенные пузырьки, придаток яичка) присутствуют редко, что, вероятно, связано с поздним для развития вольфовых каналов началом функционирования надпочечников в эмбриогенезе. Производные муллеровых каналов развиваются нормально, как и в отсутствие неандрогенных ингибирующих факторов. Яичники развиты нормально. В некоторых случаях от-

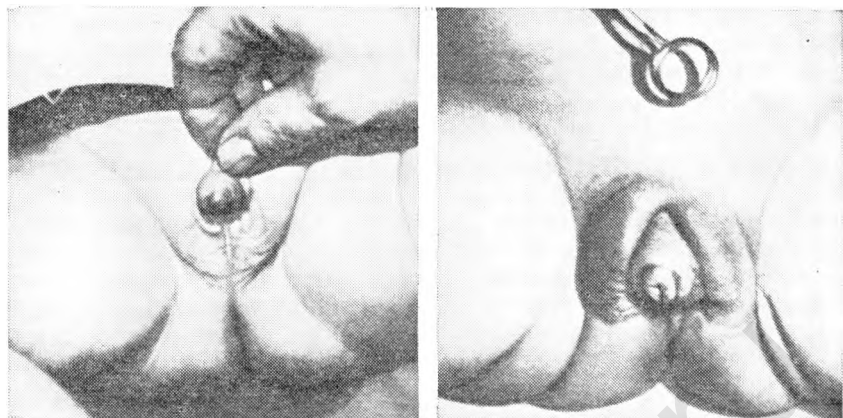


Рис. 36. Наружные половые органы у двух сибсов женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы [по Summit R. L. Differential diagnosis of genital ambiguity in the newborn. — Clin. Obstet. Gynecol., 1972, 15, 112. Печатается с разрешения].

мечается гиперпигментация в области мошонки и вокруг сосков вследствие меланоцитстимулирующих свойств АКТГ. Гиперпигментация облегчает диагностику недостаточности 21- или 11 β -гидроксилазы у лиц мужского пола, у которых половые органы имеют нормальное строение при рождении. Если заболевание у мальчиков не распознано при рождении, оно диагностируется после 2 лет жизни, когда отмечается ускоренный рост и появление волос на лобке. Если пол устанавливается до 18 мес жизни и операция по поводу коррекции половых органов производится в возрасте 2—4 лет, ребенок в психофизическом и половом отношении развивается по женскому типу.

Особое внимание должно быть уделено введению кортизола, устранению гиперкалиемии и восстановлению водно-электролитного равновесия; необходимо также применение удерживающих соль гормонов, например, фторида гидрокортизона. Лечение кортизолом должно быть продолжено и у взрослых, хотя в меньших дозах. Применять минералокортикоиды в возрасте после 5 лет обычно необязательно.

Даже при лечении кортизолом, начатом сразу после рождения, рост больных с гиперплазией коры надпочечников обычно находится между 3—15 перцентильями на кривой нормального распределения [Riddick, Hammond, 1975]. Без лечения большие быстро растут в детстве, но вследствие раннего закрытия зон роста эпифизов их рост ниже 3 перцентилей.

Дефицит 21-гидроксилазы без потери натрия

Наиболее частой причиной АГС является дефицит 21-гидроксилазы, необходимой для превращения 17 α -гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол (см. рис. 35). При недостаточности 21-гид

роксилазы снижается уровень кортизола и дезоксикортизола, что приводит к избыточному выделению АКТГ и вызывает усиление синтеза 17 α -гидроксиprogестерона, андростендиона, эстрона и тестостерона; последний обуславливает маскулинизацию половых органов. Отмечается увеличенное выделение с мочой 17-кетостероидов, прегнаптриола и прегнаптриолонa, а в плазме увеличено содержание 17 α -гидроксиprogестерона и тестостерона. При этой форме повышенная секреция АКТГ приводит к образованию достаточного количества альдостерона и кортизола, чтобы предотвратить потерю натрия. Дефицит 21-гидроксилазы — аутосомно-рецессивное заболевание, тесно сцепленное с HLA, что позволяет идентифицировать гетерозигот и проводить пренатальную диагностику [Levine et al., 1978].

Дефицит 21-гидроксилазы и потеря натрия

При этой форме биохимического дефекта недостаточность фермента более выражена, в связи с чем секреция АКТГ не компенсирует имеющийся дефицит. Механизм потери соли еще до конца не изучен, но, возможно, связан с уменьшенной продукцией кортикостерона и альдостерона. Хотя фенотипически обе формы недостаточности 21-гидроксилазы сходны, имеют одинаковый тип наследования и сцеплены с HLA, генетически они, по-видимому, различны. Как известно, в одной родословной встречается только одна форма заболевания. Помимо описанных форм, существуют еще и формы с поздним началом заболевания, также сцепленные с HLA [Levine et al., 1981].

Дефицит 11 β -гидроксилазы

Недостаточность 11 β -гидроксилазы — сравнительно редкая форма поражения, при которой нарушается превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. Образование дезоксикортизола, дезоксикортикостерона и тестостерона при этом повышено. Кроме того, повышен уровень основного метаболита 11-дезоксикортизола — тетрагидрокортизола. Тип наследования аутосомно-рецессивный, с HLA эта форма не сцеплена.

Дезоксикортизол и дезоксикортикостерон участвуют в солевом обмене, вызывая реабсорбцию соли, поэтому повышение их уровня приводит к гиперволемии и сосудистой гипертензии. Таким образом, клинически этот тип АГС проявляется не только врилизацией, но и гипертензионным синдромом вследствие гиперволемии. Потери соли не происходит.

Дефицит 3 β -ол-дегидрогеназы

При недостаточности 3 β -ол-дегидрогеназы (см. рис. 35) синтезируется только один относительно слабый андроген — дегидроэпиандростерон (ДГЭА), не способный к превращению в андросте-

андион и тестостерон. Следовательно, у женщин с дефицитом 3β -ол-дегидрогеназы вирилизация выражена меньше, чем у женщин с дефицитом 21- или 11β -гидроксилазы, а у мужчин с этим нарушением происходит неполная маскулинизация (мужской псевдогермафродитизм). Недостаточность 3β -ол-дегидрогеназы — единственная форма гиперплазии надпочечников, при которой неправильное формирование наружных половых органов встречается как у мужчин, так и у женщин. В эмбриогенезе максимальная активность 3β -ол-дегидрогеназы достигается раньше в яичках (3-й месяц), чем в надпочечниках и яичниках (4-й месяц), поэтому можно предполагать, что наружные половые органы будут идентичны у пораженных лиц обоего пола.

Полный блок на уровне 3β -ол-дегидрогеназы приводит к потере соли из-за дефицита гормонов, задерживающих ее в организме. Нередко потеря соли является причиной гибели большого ребенка. При менее выраженной недостаточности возможно выживание до более старшего возраста [Bongiovanni, 1979]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и диагностируется на основании повышенного содержания в моче прегненолола [Bongiovanni, 1979].

Жировая гиперплазия надпочечников

В 1955 г. Prader и Gurtner описали мальчика с неправильным строением половых органов, выраженной потерей соли; в клетках надпочечников у него были обнаружены отложения холестерина. Гормональный профиль и отложения холестерина у больного позволили предположить, что в надпочечниках нарушено превращение холестерина в прегненолон. Для этого превращения требуются три фермента: 20α -гидроксилаза, $22R$ -гидроксилаза и $20,22R$ -десмолаза. Мнения исследователей о том, какой именно фермент отсутствует, противоречивы и не позволяют сделать однозначного вывода. При этом типе АГС наблюдается тяжелая потеря соли, приводящая к гибели, а выживание возможно только при частичном дефиците фермента. Поражаются оба пола, тип наследования предположительно аутосомно-рецессивный.

У женщин с жировой гиперплазией надпочечников правильно сформированы наружные половые органы, в результате чего по фенотипическим проявлениям их нельзя отнести к женскому псевдогермафродитизму.

Дефицит 17α -гидроксилазы

При недостаточности 17α -гидроксилазы прегненолон не превращается в 17α -гидроксиpregненолон, в результате чего при полном блоке нарушается синтез кортизола, андростендиона, тестостерона и эстрогенов. Синтез 11 -дезоксикортикостерона и кортикостерона не нарушен и может быть повышен при компенсаторной секреции АКТГ. Это приводит к гипернатриемии, гипокалиемии,

гиперволемии и гипертензии. Уровень альдостерона снижен, вероятно, потому, что гиперволемиа подавляет активность системы — ангиотензин.

У больных женского пола с недостаточностью 17 α -гидроксилазы нормально развиты наружные половые органы, но в пубертатном периоде у них не развиваются вторичные половые признаки (первичная аменорея). У мужчин же наблюдается неправильное строение половых органов (мужской псевдогермафродитизм). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Гиперплазия надпочечников, развивающаяся после периода новорожденности

Известно, что существуют формы гиперплазии надпочечников с поздним началом или приобретенные [Riddick, Hammond, 1975]. В таких случаях после лечения преднизолоном или другими кортикостероидами возможно наступление беременности. Дефицит 21-гидроксилазы, проявившийся у взрослого индивида, вероятно, генетически отличается от других врожденных форм.

Ненадпочечниковые факторы

Jones и Park (1971) и Park, Jones, Melhan (1972) описали двух sibсов с гипертрофией клитора, одним отверстием ведущим в мочеиспускательный канал и влагалище, нормально сформированными яичниками и производными мюллеровых каналов, а также с многочисленными скелетными аномалиями (гипоплазия верхней и нижней челюсти, брахицефалия, узкие тела позвонков, длинные тонкие кости, вывих или слияние головки лучевой кости с деформированным локтевым суставом, соха valga, слияние фаланг пальцев ног). Родители были кровными родственниками, поэтому весьма вероятно аутосомно-рецессивное наследование.

Женский псевдогермафродитизм может быть связан со следующими аномалиями: отсутствие или удвоение матки; отсутствие, удвоение почек или гидронефроз; перфорированный анус [Park et al., 1972; Lubinsky, 1980]. Иногда наблюдаются задержка роста, умственная отсталость, глухота, аномалии носа и ушных раковин, слепо заканчивающаяся толстая кишка. Яичники обычно развиты нормально. Этиология неизвестна.

Увеличение клитора в некоторых случаях может быть обусловлено гемангиомами, нейрофибромами или другими опухолями.

Тератогенные факторы

Гормоны

Женский псевдогермафродитизм может развиваться и в результате введения андрогенов или определенных прогестинов во время беременности. Уже давно известен тот факт, что введение

тестостерона и других андрогенов беременным животным вызывает маскулинизацию плодов женского пола. При этом встречается увеличение полового бугорка, слияние губно-мошоночных складок, нарушение инвагинации урогенитального синуса и развитие производных вольфова канала. Андрогены не влияют на дифференцировку производных мюллера канала и яичников.

Хотя сообщения об андрогениндуктированном женском псевдогермафродитизме были известны, большое клиническое значение этот феномен приобрел после публикации данных о рождении девочек с признаками вирилизации от женщин, принимавших в период беременности синтетические прогестины [Grumbach, Ducharme, Moloshak, 1959]. В те годы данные препараты назначали беременным женщинам, в анамнезе у которых были выявлены спонтанные аборт: предполагалось, что причиной спонтанных абортов является нарушение синтеза плацентарного прогестерона. Однако подобное лечение неэффективно, поскольку, как стало известно, спонтанные аборт часто связаны не только с эндокринными нарушениями, а с генетическими факторами и, кроме того, для необходимого повышения уровня прогестерона в мюнетрии требуется введение огромных доз прогестерона. В настоящее время препараты прогестин во время беременности назначают крайне редко.

Естественно, что маскулинизация женских плодов при действии на них прогестин происходит не всегда. Это связано с тем, что действие тератогенного фактора зависит от дозы и специфичности его, времени введения, а также от генотипа матери и плода. У человеческого эмбриона закладки половых органов появляются на 5—7-й неделе беременности, уже к 10—12-й неделе эмбрионы мужского и женского пола анатомически различимы. К 14-й неделе эмбриогенеза у плодов мужского пола формируется головка полового члена с отверстием мочеиспускательного канала, а у плодов женского пола половая дифференцировка завершается раньше. Таким образом, чтобы повлиять на процесс половой дифференцировки, тератоген должен действовать именно в данный период беременности. Следовательно, срастание губно-мошоночных складок произойдет только в случае, если тератоген окажет свое действие в срок до 12-й недели. После 12-й недели тератоген может вызывать увеличение клитора, но не срастание губно-мошоночных складок.

Очевидно, что тератогенная активность относительно развития женского псевдогермафродитизма у разных гормонов различна. [Simpson, 1976]. Так, тестостерон, этинил тестостерона, ацетат порэтиндрона и норэтиндрон обладают более высокой тератогенной активностью по сравнению с норэтинодролом и местранол-медроксипрогестероном и 17 α -ОН-прогестероном. Все прогестины могут вызывать развитие пороков сердца у плода [Heinoen et al., 1977].

Маскулинизацию женских плодов могут вызывать и андроген-секретирующие опухоли у беременных, хотя при таких состоя-

ниях вообще редко наступает беременность. Маскулинизация плодов описана у беременных с арренобластомой, опухолью из клеток Лейдига, лютеомой и определенными видами аденокарцином с метастазами в яичник (опухоль Крюкенберга). Verhoeven и соавт. (1973) привели обзор 45 случаев, когда беременность протекала на фоне вирилизующих опухолей. Из 18 родившихся девочек у 9 наблюдали гипертрофию клитора или половых губ и только у одной — сращение губно-мошоночных складок.

Другие причины

Аномалии половых органов могут встречаться при нарушении развития половых бугорков, клоакальной мембраны, уrogenитальной мембраны или при синдроме каудальной регрессии. При некоторых из этих аномалий развития строение наружных половых органов изменено настолько, что определение пола бывает затруднительным и можно говорить о женском псевдогермафродитизме. К таким порокам относятся экстрофия мочевого пузыря и клоаки и сиреномелия, описание которых можно найти в книге Simpson (1976).

МУЖСКОЙ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМ

Мужские псевдогермафродиты — это лица, имеющие Y-хромосому, но дифференцировка наружных половых органов у них нарушена. Некоторые авторы используют этот термин только по отношению к индивидам, имеющим двойственное строение половых органов, затрудняющим определение пола, но, по-видимому, термин можно применять более широко.

Формы с хромосомными нарушениями

45 X/46,XY фенотипы

Фенотипическое проявление мозаичного хромосомного набора 45,X/46,XY варьирует от минимальных отклонений (крипторхизм или гипоспадия) до выраженных нарушений (фенотип синдрома Тернера). Считается, что различные фенотипы зависят от распределения мозаичных линий в разных тканях, но это предположение еще не доказано. Все индивиды с 45,X/46,XY кариотипом могут быть разделены на три группы: 1) с женскими наружными половыми органами; 2) с двойственным строением половых органов; 3) почти с нормальными мужскими наружными половыми органами.

Женские наружные половые органы. Примерно у 5% лиц с дисгенезией половых желез и женскими наружными половыми органами выявляется мозаицизм (45,X/46,XY). Эти индивиды имеют признаки синдрома Тернера и клинически могут не отличаться от 45,X индивидов. Рост у них обычно нормальный, со-

матические аномалии не характерны. Как и при любом другом типе дисгенезии половых желез, наружные половые органы, влагалище и производные мюллеровых каналов недоразвиты из-за недостатка половых стероидных гормонов. Молочные железы недоразвиты, подмышечное и лобковое оволосение скудное. Развитые молочные железы у лиц с 45,X/46,XY кариотипом заставляют предполагать эстрогенпродуцирующую опухоль, т. е. гонадобластомы или дисгерминомы.

Гистологически тяжевидные половые железы у 45,X/46,XY индивидов неотличимы от таковых у 45,X индивидов, но гонадобластомы или дисгерминомы встречаются в 15—20% случаев 45,X/46,XY мозаицизма [Scully, 1970; Simpson, Photopulos, 1976a] и развиваются в первые два десятилетия жизни в отличие от мужчин с крипторхизмом при нормальном (46,XY) кариотипе. Как правило, гонадобластомы доброкачественные, но в некоторых случаях могут сочетаться с дисгерминомами или другими злокачественными опухолями, состоящими из герминативных клеток. В связи с этим лицам с 45,X/46,XY кариотипом независимо от их возраста показано удаление половых желез. Таким образом, из-за высокого риска развития новообразований необходимо дифференцировать больных с 45,X/46,XY кариотипом от больных, не имеющих Y-хромосому. Исследование полового хроматина у индивидов с дисгенезией половых желез недостаточно, так как половой хроматин в соскобе слизистой оболочки рта не обнаруживается ни у лиц с 45,X, ни у лиц с 45,X/46,XY кариотипами.

Двойственное строение гениталий. Термин асимметричной дисгенезии половых желез или смешанной дисгенезии применяют по отношению к лицам с одним недифференцированным зачатковым яичком и одним дисгенетичным яичком. Такие индивиды обычно имеют двойственное строение наружных половых органов и 45,X/46,XY кариотип, хотя иногда обнаруживаются только 45,X или 46,XY клетки. По мнению многих исследователей, данный фенотип все же связан с 45,X/46,XY мозаицизмом, а в «немозаичных» случаях мозаицизм просто не был выявлен из-за невозможности обследовать разные виды тканей.

У большинства лиц с 45,X/46,XY кариотипом имеются производные мюллеровых структур (матка), что представляет собой ценный диагностический признак, поскольку при многих генных формах мужского псевдогермафродитизма матка отсутствует. У лиц с двойственным строением наружных половых органов, яичками и маткой резонно предположить 45,X/46,XY хромосомный набор, независимо от того, выявлены ли обе линии клеток при цитогенетическом обследовании. Иногда на стороне расположения яичка может присутствовать недоразвитая маточная труба и выявляется рудиментарная матка.

Преимущественно мужские наружные половые органы. Иногда 45,X/46,XY кариотип выявляется у лиц с мужским строением наружных половых органов. В таком случае менее вероятны при-

сутствие матки и развитие новообразований, чем у 45,X/46,XY индивидов с женскими и двойственными наружными половыми органами.

45,X/47,XY и 45,X/46,XY/47,XY фенотипы

Эти хромосомные наборы встречаются гораздо реже, чем 45,X/46,XY мозаицизм, но фенотипически они мало отличимы. Описана семья, в которой двое из трех сибсов имели 45,X/46,XY, 47,XY карнотип [Hsu et al., 1970]. Родители их были троюродными сибсамп.

ГЕННЫЕ ФОРМЫ

Изолированная гипоспадия

При некоторых заболеваниях строение наружных половых органов изменено, однако определение пола при этом не представляет сложности, поэтому некоторые исследователи не рассматривают данные состояния как относящиеся к мужскому псевдогермафродитизму. Использование этого термина облегчает выделение подобных лиц из всех индивидов с родственными заболеваниями. Примером может служить гипоспадия, порок, при котором наружное отверстие мочеиспускательного канала закапчивается на вентральной стороне полового члена, проксимальнее ее обычной локализации. В зависимости от расположения отверстия различают следующие формы гипоспадии: на головке полового члена, на половом члепе, мошоночную и промежностную.

Описаны случаи изолированной гипоспадии у нескольких сибсов, а также в нескольких поколениях родословной. После рождения ребенка с гипоспадией повторный риск составляет 6—10%, что соответствует мультифакториальной этиологии порока. Во многих случаях гипоспадия сочетается с другими пороками развития, например X-сцепленный синдром гипоспадии — гипертелоризма. При консультировании для определения риска следует исключить возможные синдромы с гипоспадией.

Персистенция производных мюллеровых каналов у мужчин

В некоторых случаях у фенотипически нормальных мужчин обнаруживают матку и маточные трубы (производные мюллеровых каналов). Наружные половые органы, производные вольфова канала, яички и вторичные половые признаки развиты в этих случаях нормально. Часто порок выявляется только потому, что в паховой грыже определяют матку и трубы. Сохранение мюллеровых производных может быть вызвано либо нечувствительностью конечного органа (матка) к ингибирующему фактору, либо неспособностью клеток Лейдига синтезировать или секретировать его.

Известны случаи поражения нескольких sibсов [Brook et al., 1973] и полусибсов по материнской линии [Sloan, Walsh, 1976]. По-видимому, нарушение обусловлено действием X-сцепленного рецессивного гена. Почти у 5% лиц обнаруживали семиному или другие виды опухолей, происходящих из половых клеток.

Нарушения с множественными пороками развития

Передко нарушения строения половых органов встречаются при множественных пороках развития [Simpson, 1976].

Нарушения с известным ферментным дефицитом

Дефицит фермента можно предполагать по снижению секреции тестостерона и его метаболитов. Чаще всего гиперплазия коры надпочечников, связанная с нарушением 21- или 11 β -гидроксилирования, не сопровождается признаками мужского псевдогермафродитизма, так как секреция андрогенов не снижается. Мальчики с этим заболеванием рождаются с нормально развитыми наружными половыми органами. В детском возрасте появляются симптомы раннего полового созревания. При дефиците 21-гидроксилазы теряется соль, а при дефиците 11 β -гидроксилазы развивается гиперволемия и гипертензия. Таким образом, все поворожденные sibсы пробандов с дефицитом этих ферментов должны быть обследованы с целью выявления нарушения электролитного баланса.

Врожденная жировая гиперплазия надпочечников. У больных с этим типом мужского псевдогермафродитизма наблюдается сомнительное строение или некоторая степень феминизации наружных половых органов, выраженная потеря соли, в надпочечниках обнаруживают пенистые клетки с отложениями холестерина [Prader, Gurtner, 1955]. Специфический ферментативный дефект при этой форме неизвестен, но по накоплению холестерина в клетках можно предполагать, что нарушение происходит на стадии превращения его в прегненолон.

Дефицит 3 β - α -дегидрогеназы. Дефицит этого фермента приводит к снижению синтеза андрогенов и эстрогенов (см. рис. 35). Основной продуцируемый при данной форме андроген — дегидроэпиаандростерон — менее активный, чем тестостерон. Этот вид нарушения характеризуется выраженной потерей соли в связи с низким уровнем альдостерона и кортизола, как уже было отмечено.

Недоразвитые наружные половые органы у мужчин сходны с таковыми при других формах мужского псевдогермафродитизма: маленький половой член, дистопия отверстия мочеиспускательного канала и неполное срастание губно-мошоночных складок. Яички и вольфовы каналы дифференцируются нормально. При частичном дефиците фермента это аутосомно-рецессивное заболевание может быть выявлено не с рождения, а в более позднем

возрасте. Это единственная форма нарушения стероидогенеза, при которой оба пола имеют признаки псевдогермафродитизма.

Дефицит 17 α -гидроксилазы. У лиц мужского пола с этим нарушением отмечаются двойственное строение наружных половых органов, нормально развитые вольфовы капалы и яички, иногда наблюдается строение половых органов по женскому типу [Hegermans, Moolenaar, Van Gelderen, 1976]. Артериальное давление нормальное в отличие от артериального давления при женском псевдогермафродитизме при недостаточности 17 α -гидроксилазы [New, 1970].

Дефицит 17,20-десмолазы. Zachman и соавт. (1972) описали семью, у 3 членов которой отмечалась недостаточность 17,20-десмолазы. У двух двоюродных сибсов по материнской линии были двойственные наружные половые органы, двусторонние яички, производные мюллеровых каналов не обнаружены. У «тети» по линии матери были неправильно сформированные наружные половые органы и двусторонние яички. У двоюродных сибсов выявлен низкий уровень в плазме тестостерона и ДГЭА, но экскреция прегнадиола, прегнептриола и 17-гидроксикортикоидов с мочой была в пределах нормы. При инкубации ткани яичек с предшественниками кортизола было выявлено, что тестостерон синтезируется из андростендиона или ДГЭА (исключая 17-кетостероидредуктазу); таким образом выявляется дефицит 17,20-десмолазы. Описаны и другие случаи этого состояния [Goebelsmann et al., 1976]. Наследуется оно по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному рецессивному типу.

Недостаточность 17-кетостероидредуктазы. Saez и соавт. (1971) первыми описали нарушение превращения у мужчины ДГЭА в тестостерон, в котором участвует фермент 17-кетостероидредуктаза (см. рис. 35). Уровень в плазме тестостерона снижен, а андростендиона и ДГЭА повышен. Это состояние характеризуется двойственным строением наружных половых органов, присутствием обоих яичек и отсутствием мюллеровых производных, иногда отмечаются развитые молочные железы. Заболевание наследуется либо по аутосомно-рецессивному, либо X-сцепленному рецессивному типу.

Полная тестикулярная феминизация (нечувствительность к андрогенам)

При синдроме тестикулярной феминизации у индивидов с 46,XY кариотином определяют яички, женские наружные половые органы, слепое окачивающееся влагалище; внутренние женские половые органы отсутствуют. Молочные железы развиты, имеются признаки феминизации. У некоторых индивидов с тестикулярной феминизацией отмечаются гипертрофия клитора и срастание губно-мошоночных складок, так называемая неполная тестикулярная феминизация (см. следующий раздел). Обе формы тестику-

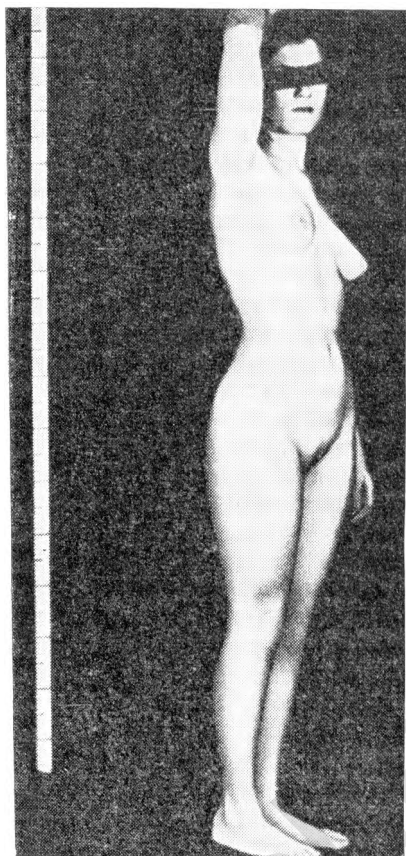


Рис. 37. Внешний вид больного с полной тестикулярной феминизацией [по Simpson J. L. Male pseudohermaphroditism. Genetics and clinical delineation. — Hum. Genet., 1978, 44, 1. Печатается с разрешения].

за счет действия ингибирующего фактора, секретируемого яичками плода. Яички нормальных размеров и могут располагаться внутрибрюшинно, в паховом канале и в половых губах, т. е. по ходу их опускания. Расположенные в паховом канале яички могут формировать паховые грыжи, что обнаруживается у 50% лиц с тестикулярной феминизацией.

При полной тестикулярной феминизации до периода полового созревания гистологически яички сходны с неопущенными яичками у нормальных мужчин; у взрослых семенные каналы маленькие и состоят в основном из клеток Сертоли. Выявляются гиперплазия клеток Лейдига, небольшое количество сперматогониев и отсутствуют сперматозоиды. Уровень тестостерона в плаз-

лярной феминизации наследуются по аутосомно-рецессивному типу, но генетически различны.

Индивиды с полной тестикулярной феминизацией внешне выглядят как женщины (рис. 37), у них нормально развиты молочные железы с дифференцированной железистой тканью и протоками. Однако соски часто бледноокрашенные и «ювенильные». Телосложение и рост нормальные. В некоторых случаях отмечаются непропорционально длинные конечности с крупными кистями и стопами. Оволосение в подмышечной и лобковой областях скудное, рост волос на голове нормальный. Психосексуальное поведение соответствует женскому.

Влагалище оканчивается слепо, обычно меньшей длины, чем в норме, вероятно, за счет недоразвития мюллерова канала. Иногда влагалище имеет длину 1—2 см или представляет собой небольшое углубление. Матка и маточные трубы отсутствуют, хотя в некоторых случаях обнаруживают фиброзно-мышечные остатки их или рудиментарные маточные трубы; таким образом, регрессия мюллерова канала в эмбриогенезе происходит как в норме:

ме в пределах нормы, продукция тестостерона и андростендиона не изменена или слегка повышена. Уровень в плазме ФСГ в пределах нормы, а ЛГ повышен. В последнее время предполагается, что нарушен механизм обратной гонадо-гипоталамической связи.

Частота новообразований яичек повышена, но до 25—30 лет риск развития опухоли низкий. Считается целесообразным производить удаление яичек только после пубертатного периода, поскольку с возрастом риск новообразований увеличивается. В постпубертатном периоде наиболее распространены тубулярные аденомы (аденомы Пика), вероятно, в результате повышенной секреции ЛГ. Точные значения риска развития карциноматозных изменений у индивидов более старшего возраста неизвестны. По данным Morris, Mahesh (1963), у 22% лиц с тестикулярной феминизацией наблюдали неоплазмы яичек, но действительный риск, по всей вероятности, не превышает 5% [Simpson, Photopoulos, 1976].

Патогенез тестикулярной феминизации связан с нечувствительностью конечного органа к андрогенам. Ранее считали, что это обусловлено аномалией клеточных рецепторов для андрогенов; однако Amrhein и соавт. (1976) показали, что существуют и другие механизмы нечувствительности к андрогенам, например нарушение рецепторов, связывающих ДНК для начала транскрипции.

Неполная тестикулярная феминизация и синдром Рейфенштейна

У некоторых индивидов в период полового созревания появляются признаки феминизации (развитие молочных желез) вследствие нечувствительности к андрогенам, в то же время их наружные половые органы характеризуются увеличением полового члена и частичным срастанием губно-мошоночных складок (рис. 38). В таком случае говорят о неполной нечувствительности к андрогенам или неполной тестикулярной феминизации. Для неполной и полной тестикулярной феминизации характерны следующие признаки: яички с двух сторон со сходным гистологическим строением, отсутствие производных мюллеровых каналов, развитие молочных желез, отсутствие вирилизации в пубертатном периоде, нормальный уровень тестостерона в плазме крови, нормальный ответ на АКТГ и недостаточное удержание азота после введения тестостерона.

Индивиды с неполной тестикулярной феминизацией, как отмечено, отличаются различной степенью дифференциации вольфовых каналов, хотя у них обычно обнаруживается придаток яичка и один или оба семявыносящих протока. Неполная тестикулярная феминизация — X-сцепленный рецессивный признак, как и полная тестикулярная феминизация. В пределах одной родословной встречается только одна форма; таким образом, оба заболевания цитологически различны.

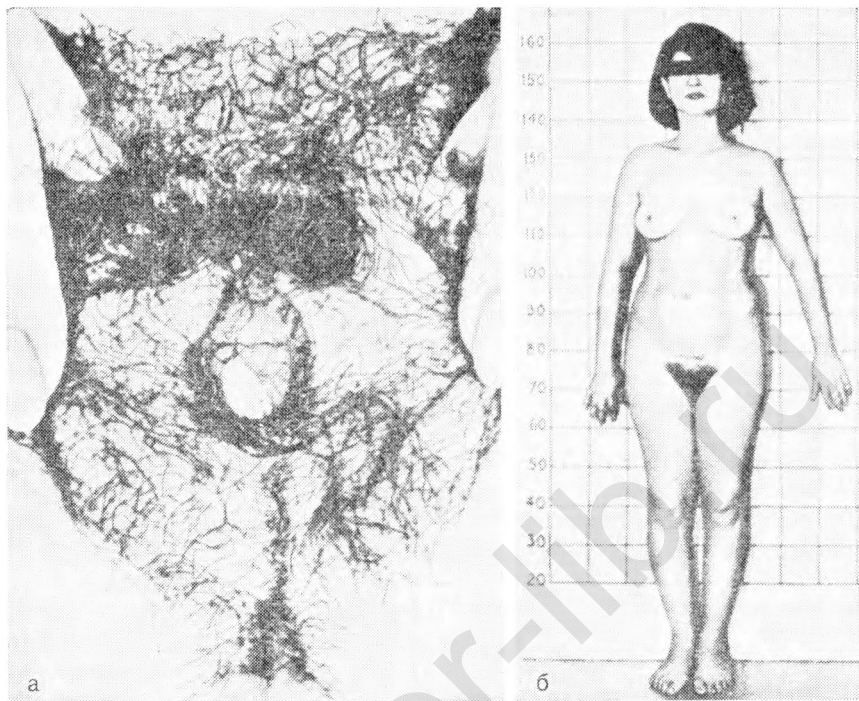


Рис. 38. Больной с неполной тестикулярной феминизацией. Несмотря на увеличенный половой член и срастание губно-мошопочных складок (а), у него отмечаются развитые молочные железы (б) [по Park J. I., Jones H. W. Familial male hermaphroditism with ambiguous external genitalia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 108, 1197. Печатается с разрешения].

Синдром Рейфенштейна впервые описан в 1947 г. [Reifenstein, 1947], но он не был тщательно исследован в течение многих лет. Большинство лиц с данным X-сцепленным рецессивным синдромом существенно не отличаются от больных с неполной тестикулярной феминизацией. Однако синдром Рейфенштейна характеризуется гипоплазией яичек, повышенным уровнем гонадотропинов, более нормальным по сравнению с неполной формой тестикулярной феминизации развитием полового члена, отсутствием вирилизации в пубертатном периоде. Отсутствие вирилизации связано не с нечувствительностью к андрогенам, а с нарушением секреции тестостерона. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что у пробанда с синдромом Рейфенштейна появились признаки вирилизации и либидо после лечения тестостероном [Bowen et al., 1965].

Согласно последним данным, различия синдрома Рейфенштейна и неполной тестикулярной феминизации могут быть необоснованными, т. е. у мужчин с гипоплазией яичек и повышенным уровнем гонадотропина в сыворотке имеется частичная нечувст-

вительность к андрогенам [Amrhein et al., 1977]. Некоторые исследователи считают, что синдром Рейфенштейна и неполная тестикулярная феминизация представляют собой одно X-сцепленное рецессивное заболевание [Wilson et al., 1974; Wilson, 1977]. Однако при синдроме Рейфенштейна не всегда отмечается аномалия рецепторов к андрогену. Следует отметить, что Wilson и Mac Donald (1978) использовали термин «синдром Рейфенштейна» по отношению к пациентам, упомянутым в настоящем разделе, а термин «неполная тестикулярная феминизация» применяют по отношению к нечувствительным к андрогену пациентам с женскими наружными половыми органами, хотя в некоторых случаях наблюдается частичное сращение губно-мошоночных складок. Последнее состояние может быть генетически гетерогенным, семейные случаи редки или вовсе не описаны. Мы предпочитаем не использовать термин «неполной тестикулярной феминизации» в такой форме, так как традиционное его применение иное.

Псевдовагинальная промежностно-мошоночная гипоспадия и дефицит 5α -редуктазы

У лиц с псевдовагинальной промежностно-мошоночной гипоспадией (ППМГ) отмечается двойственное строение наружных половых органов, в остальном развитие у них происходит по муж-



Рис. 39. Наружные половые органы больного с псевдовагинальной промежностно-мошоночной гипоспадией. В пубертатном периоде отмечалось увеличение полового члена, молочные железы не развивались. У некоторых индивидов с таким фенотипом выявляется дефицит 5α -редуктазы [по Opitz et al. Pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. — Clin. Genet., 1972, 3, 1. Печатается с разрешения].

скому типу. В пубертатном периоде появляются признаки вирилизации: увеличение полового члена, рост волос на лице, увеличение массы мышц, голос становится низким, молочные железы не развиты. Наружные половые органы при ППМГ представлены половым членом, напоминающим скорее клитор, отверстие мочеиспускательного канала находится в промежности, а также отмечается отдельное слепое заканчивающееся отверстие, напоминающее влагалище (псевдовлагалище) (рис. 39) [Simpson et al., 1971a; Opitz et al., 1972].

Псевдовагинальная промежностно-мошоночная гипоспадия развивается в результате дефицита 5 α -редуктазы, необходимой для превращения тестостерона в дигидротестостерон и обладающей внутриклеточной активностью [Imperato-McGinley et al., 1974; Walsh et al., 1974; Peterson et al., 1977]. Если у индивида с ППМГ отмечается дефицит 5 α -редуктазы, они должны быть выявлены по этому дефекту, но описаны также случаи ППМГ без недостаточности 5 α -редуктазы. Siiteri, Wilson (1974) получили эмбриологические доказательства участия внутриклеточной 5 α -редуктазы в патогенезе ППМГ. Авторы показали, что для вирилизации наружных половых органов в эмбриогенезе требуется внутриклеточное превращение тестостерона в дигидротестостерон, в то время как дифференциация вольфова канала зависит только от присутствия тестостерона.

Анорхия

У мужчин (46,XY) с анорхией нормально развиты наружные половые органы, производные вольфова канала, отсутствуют производные мюллера канала и яички. Несмотря на отсутствие яичек, половой член дифференцирован. Семяносящие протоки заканчиваются слепо, часто соединены с семенными канальцами. Соматические аномалии нехарактерны. Чаще встречается односторонняя, чем двусторонняя анорхия. Диагноз может считаться доказанным лишь при гистологически подтвержденном отсутствии остатков железы в мошонке, паховом канале или на пути опускания яичек в эмбриогенезе. Наследственная предрасположенность существует, однако дискордантность монозиготных близнецов по анорхии указывает на то, что генетические факторы не играют главной роли во всех случаях [Simpson et al., 1971]. Если же существует предрасположенность к перекручиванию яичковых артерий у плода, то можно было бы ожидать семейного накопления случаев анорхии.

Синдром рудиментарных яичек

Bergada и соавт. (1962) описали 4 мужчин, у которых, несмотря на небольшой размер яичек (менее 1 см в диаметре), половой член был уменьшен, но правильно сформирован. При гистологическом исследовании выявлены небольшое количество клеток

Лейдига, небольшие каналы с клетками Сертоли и отдельные сперматогонии. Имелись производные вольфова канала, мюллеровы производные отсутствовали. К настоящему времени число описанных случаев синдрома рудиментарных яичек невелико, однако Najjar, Takla и Nassar (1974) описали 5 пораженных сибсов. Патогенез заболевания не изучен, но, учитывая нормальный мужской фенотип у пораженных, предполагается, что в период эмбриогенеза яички развиваются нормально и только позже уменьшаются в размерах. Возможно, этиология аналогична этиологии анорхии, но при этом синдроме часть ткани сохраняется.

Агенезия половых желез

При агенезии половых желез наружные половые органы имеют неправильное строение, производные мюллеровых и вольфовых каналов отсутствуют. Наружные половые органы представлены половым членом размером с клитор, недоразвитыми большими половыми губами и почти полностью сросшимися губно-мошоночными складками. Часто наблюдается персистенция урогенитального синуса. Яички обычно отсутствуют, но иногда определяются рудиментарные маточные трубы, придаток яичника или яичка на латеральной стороне стенки таза. Состояние нередко сочетается с соматическими аномалиями: челюстно-лицевыми, позвоночника и дерматоглифики, а также умственной отсталостью [Sarto, Opitz, 1973]. Всего описано около 20 случаев порока [Simpson, 1978a]. Относительно механизма патогенеза указанного нарушения существуют следующие предположения: 1) яички плода функционируют достаточно долго для подавления развития производных мюллеровых каналов, но недостаточно для полного завершения дифференцировки по мужскому типу; 2) аномалия развития внутренних и наружных половых органов появляется в результате аномалий зачатка, соединительной ткани или действия тератогена. Частое сочетание порока с соматическими аномалиями говорит в пользу второй гипотезы. Описаны две родословные, где были поражены и сибсы, что может указывать на возможную роль генетических факторов в этиологии порока. Как правило, агенезия половых желез встречается у лиц с 46,XY кариотипом, но известны случаи агенезии гонад при 46,XX кариотипе [Duck et al., 1975].

ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

Под истинным гермафродитизмом понимают состояние, когда в одном организме имеются одновременно мужские и женские половые железы. Истинные гермафродиты могут иметь яичник и яичко, но чаще всего два или один ovotestis (рис. 40). В большинстве случаев гермафродиты имеют 46,XX набор хромосом, но встречаются и 46,XX/46,XY; 46,XX/47,XXY; 46,XY хромосомные наборы [Simpson, 1978b]. Почти всегда наблюдается гипо-

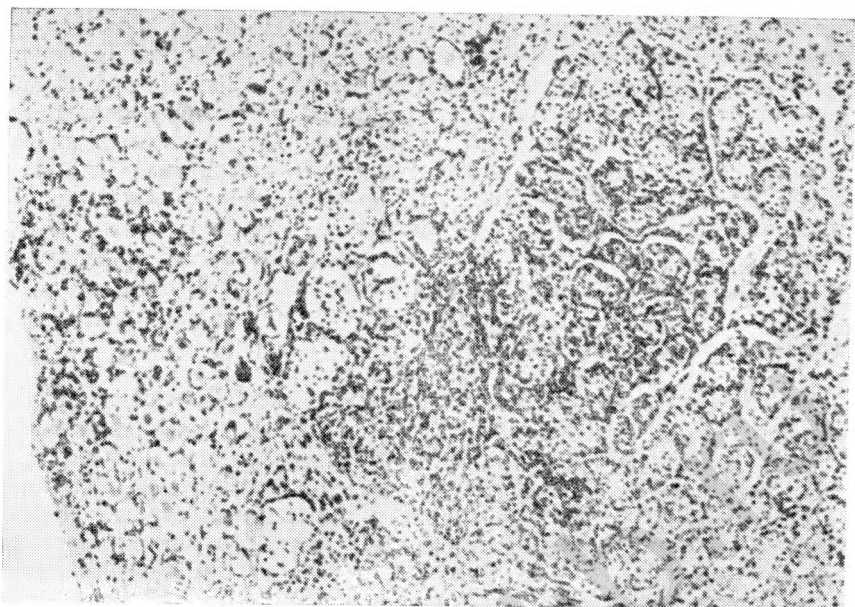


Рис. 40. Микрофотография ovotestis, представленная Van Niekerk (1974). Кариотип пробанда 46, XX. В левой части видны многочисленные примордиальные фолликулы, в правой — недоразвитая ткань яичка.

спадия и другие аномалии развития половых органов. Около $\frac{2}{3}$ истинных гермафродитов воспитываются как мальчики, хотя их наружные половые органы могут иметь двойственное или даже преимущественно женское строение [Jones, Scott, 1971; Van Niekerk, 1974; Simpson, 1978b]. В пубертатном периоде могут появляться вторичные половые признаки по женскому типу (развитие молочных желез).

Яички могут быть локализованы внутрибрюшинно, в паховом канале или губно-мошоночных складках. Чем больше доля тканей яичек в ovotestis, тем больше вероятность их опускания в мошонку. В 80% в ovotestis яичковая и яичниковая ткани сгруппированы вместе, она обычно выявляется при обследовании и даже при пальпации, так как ткань яичек мягче яичниковой. Чаще яички или ovotestis расположены слева. Сперматозоиды обычно не обнаруживаются, а нормальные овоциты встречаются даже в ovotestis. В яичках у истинных гермафродитов иногда развиваются злокачественные опухоли (семиномы или гонадобластомы), но частота их меньше, чем при 46,XY дисгенезии гонад или при 45,X/46,XY мозаицизме. У истинных гермафродитов обычно имеется матка, часто дву- или однорогая, причем однорогая матка часто сочетается с присутствием яичка или ovotestis на противоположной стороне. У подавляющего большинства истинных гер-

мафродитов появляется менструация. Маточная труба на стороне ovotestis может заканчиваться слепо, в эндоцервикальной области отмечается сквамозная метаплазия.

Этиология

Истинный гермафродитизм может быть различной этиологии, установление которой в каждом конкретном случае не всегда возможно. 46,XX/46,XY случаи могут быть результатом химеризма. Химеризм — это присутствие двух или более клеточных линий, каждая из которых происходит от разных зигот в одном индивидуе. В 6 из 28 случаев была установлена именно эта этиология 46,XX/46,XY истинного гермафродитизма [Simpson, 1978b]. Однако в эксперименте на мышах с химеризмом (XX/XY) обычно не наблюдается истинного гермафродитизма, да и у людей с 46,XX/46,XY кариотипом не всегда отмечается истинный гермафродитизм. Иногда обнаруживаются мозаичный кариотип 46,XX/47,XXY, что является результатом химеризма или нерасхождения хромосом в митозе.

Этиология истинного гермафродитизма с 46,XX кариотипом, по-видимому, разнообразна. Возможно, часть случаев обусловлена невыявленным химеризмом [Simpson, 1978b]. С другой стороны, присутствие тестикулярной ткани у лиц с 46,XX кариотипом необычно, так как гены, детерминирующие развитие яичек, локализованы на коротком плече Y-хромосомы. Возможные объяснения этому факту следующие: 1) транслокация участка хромосомы с генами, детерминирующими развитие яичек, с Y- на X-хромосому; 2) транслокация этого участка с Y-хромосомы на аутосому; 3) невыявленный мозаицизм или химеризм; 4) присутствие генов, изменяющих пол. Подтверждением первой гипотезы является выявление антигена H-Y почти у всех 46,XX гермафродитов [Wachtel et al., 1976; Wachtel, 1979].

Этиология 46,XY истинного гермафродитизма также не всегда известна. Большинство таких больных воспитываются как мальчики; половина имеет одновременно яичко и яичник. Фенотипические проявления заставляют предполагать скрытый химеризм или мозаицизм, но это предположение еще не доказано [Simpson, 1978b].

46, XX МУЖЧИНЫ (РЕВЕРСИЯ ПОЛА)

Мужчины с 46,XX кариотипом имеют мужской фенотип, хотя кариотип соответствует женскому. Яички имеются с обеих сторон, но они уменьшены в размерах, отмечаются признаки андрогенной недостаточности.

Половой член и мошонка хорошо дифференцированы, но уменьшены в размерах, производные вольфова канала развиты нормально. В обзоре, сделанном de la Chapelle (1972), показано, что у 9% 46,XX мужчин отмечалась гипоспадия, но определение пола

не вызывало трудностей. Учитывая и таких больных, неправильно сформированные наружные половые органы встречаются у 15—20% 46,XX мужчин.

Строение яичек сходно со структурой яичек при синдроме Клайнфелтера: семенные каналцы увеличены в числе и размерах, наблюдается перитубулярный и интерстициальный фиброз, гиперплазия клеток Лейдига, в отдельных случаях обнаруживаются незрелые сперматогонии. В эякуляте иногда встречаются сперматозоиды. У 46,XX мальчиков нарушен процесс полового созревания, отмечается уменьшенный рост волос на лице и теле, оволосение на лобке по женскому типу, в 1/3 случаев — гинекомастия.

При 46,XX кариотипе у мужчин, как и при истинном гермафродитизме, ткань яичек обнаруживается в отсутствие Y-хромосомы. Следует подчеркнуть, что почти все обследованные 46,XX мужчины имели антиген H-Y [Wachtel et al., 1976; Wachtel, 1979], что также можно объяснить транслокацией Y-хромосомы на X-хромосому или аутосому. С другой стороны, известные семейные случаи 46,XX кариотипа у мужчин, а также случаи 46,XX мужчин и 46,XX истинных гермафродитов в одной родословной не исключают генную природу заболевания [Simpson, 1978b]. Однако, по мнению de la Chapelle, Koo, Wachtel (1978), эти случаи могут быть объяснены и транслокацией части Y-хромосомы, содержащей H-Y-гены, на X-хромосому или аутосому; в некоторых семьях транслоцированный участок слишком мал для формирования нормального мужского фенотипа, по достаточен для того, чтобы имитировать рецессивное наследование реверсии пола. Подтверждением гипотезы являются данные цитогенетических исследований, выявившие гетероморфизм между двумя X-хромосомами у 8 из 15 46,XX мужчин [Evans et al., 1979].

ДИСГЕНЕЗИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

У индивидов с дисгенезией половых желез вместо яичников определяется недифференцированный зачатковый тяж, отсутствуют герминативные клетки и отмечается гипогонадизм. Чаще всего патология связана с моносомией по X-хромосоме (45,X) или структурными перестройками половых хромосом, но иногда дисгенезия половых желез выявляется у лиц с нормальным кариотипом.

Соотношения различных хромосомных нарушений

Чаще всего при синдроме дисгенезии половых желез встречается 45,X кариотип (в 80% случаев, выявленных педиатрами), в то же время в группе больных с первичной аменореей 45,X кариотип выявлен в 40% случаев, в 20% выявлены различные структурные аномалии X-хромосомы или мозаицизм и в 40% — 46,XX или 46,XY хромосомные наборы [Simpson, 1976].

Патологическая картина

Половые железы и наружные половые органы

У взрослых с дисгенезией половых желез нормальные железы замещены недифференцированными тяжами в виде белых фиброзных полосок длиной 2—3 см и шириной 0,5 см, локализованных на месте расположения яичников (рис. 41). При гистологическом исследовании тяжей выявляются переплетающиеся волокна плотной соединительнотканной стромы, не отличающейся от нормы (рис. 42). У эмбрионов с 45,X кариотипом герминативные клетки развиваются, но очевидно дегенерируют после стадии образования первичных фолликулов. После пубертатного периода в яичниках обнаруживаются сеть яичника (производное либо капилляров мезонефроса, либо медуллярной половой хорды), а также хиларные клетки. У взрослых с 45,X кариотипом овоциты обычно отсутствуют. У лиц с Y-хромосомой в недифференцированных тяжах половых желез могут развиваться дисгерминомы и гонадобластомы. Частота неоплазий составляет 15—20% у лиц с 45,X/46,XY кариотипом и 25—30% у больных с 46,XY кариотипом и дисгенезией половых желез [Simpson, Photopoulos, 1976b].

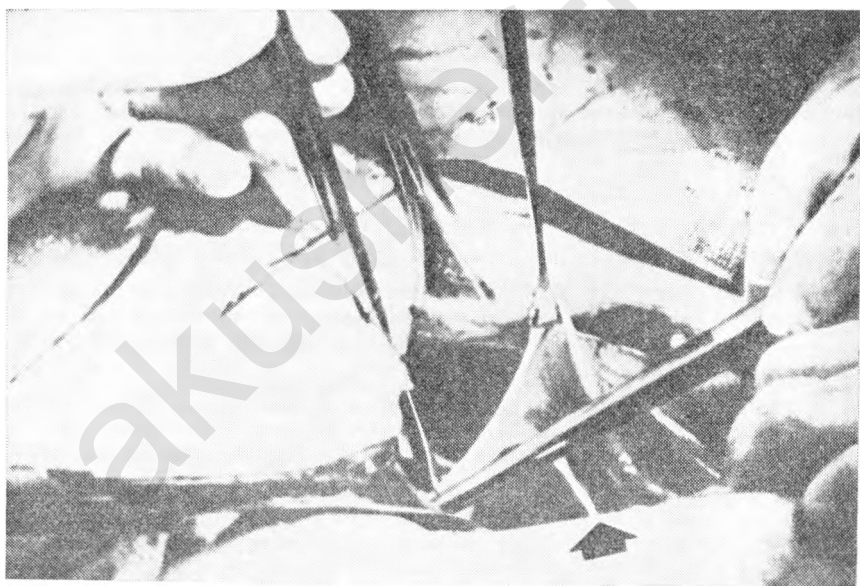


Рис. 41. Тяжевидная половая железа (указана стрелкой), обнаруженная во время лапаротомии. Зажим приподнимает маточную трубу. У больного отмечалась XY-дисгенезия половых желез, но тяжевидная по структуре железа идентична железе, встречающейся у 45, X индивидов [по Simpson J. I. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 268. Печатается с разрешения].

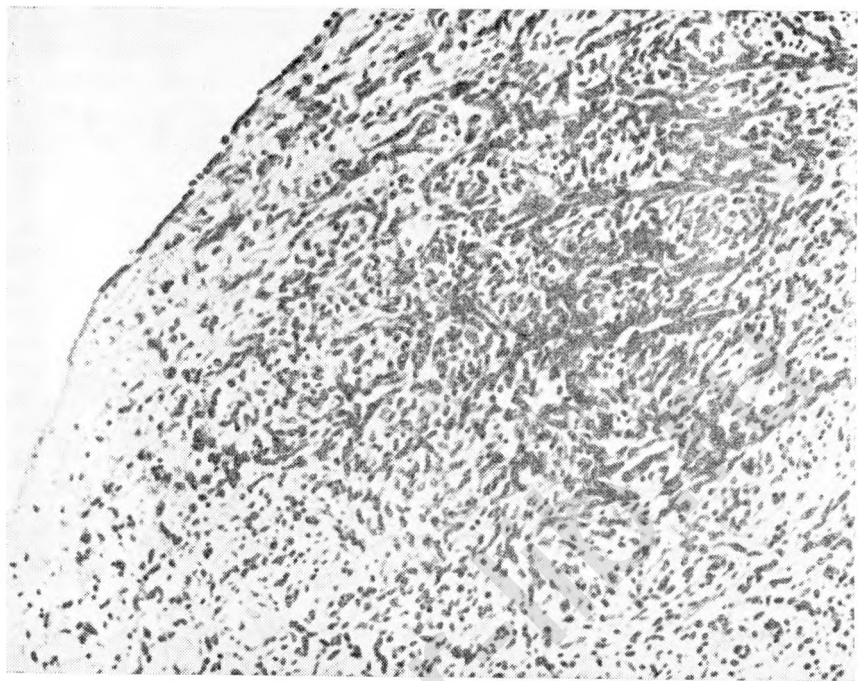


Рис. 42. Гистологическая картина тяжевидных половых желез у 45, X индивида. В железах отсутствуют овоциты. Окраска гематоксилином и эозинном [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 269. Печатается с разрешения].

Паружные половые органы у 45, X индивидов обычно недоразвиты в связи со сниженной секрецией половых стероидных гормонов. По той же причине нормально сформированные внутренние половые органы (матка, шейка матки, маточные трубы и влагалище) имеют меньшие, чем в норме, размеры. Оволосение в подмышечной и лобковой областях скудное, молочные железы слабо развиты, соски бледные.

У 45, X больных, лечившихся эстрогенами, отмечено развитие эндометриальных карцином, но частота их низка и поэтому противопоказания к заместительной терапии эстрогенами отсутствуют. Следует подчеркнуть, что наряду с эстрогенами должны применяться и прогестины.

Признаки синдрома Тернера

Определенные соматические аномалии, связанные с моносомией X, формируют тернеровский фенотип (табл. 21). Спектр этих аномалий довольно широк, но почти ни одна из них не является ни облигатной, ни патогномичной для 46, X индивидов. Термин

Таблица 21. Некоторые фенотипические признаки, связанные с 45,X хромосомным набором

- Характеристики роста
Низкая масса тела при рождении
Низкий рост у взрослых (в среднем $141 \pm 0,62$ см)
- Интеллект
Вербальный IQ > невербального IQ
Снижение познавательной способности
Импатильность (вероятно, вторичная)
- Черепно-лицевые признаки
Преждевременное срастание черепных швов с развитием брахицефалии
Деформированные ушные раковины
Прогнатия
Эпикант (25%)¹
Высокое арковидное небо (36%)
Аномалии прикуса
Аномалии зрения, обычно косоглазие (22%)
Снижение слуха нейросенсорного типа или вследствие инфекции среднего уха
Грубые волосы
- Шея
Крыловидные складки (46%)
Короткая широкая шея (74%)
Низкий рост волос на шее (71%)
- Грудная клетка
Щитовидная широкая (53%)
Широко расставленные соски
Заостренный латеральный конец ключицы
- Сердечно-сосудистые нарушения
Коарктация аорты или дефект межжелудочковой перегородки (10—16%)
- Аномалии почек (38%)
Подковообразная почка
Односторонняя аплазия почки
Удвоение мочеточников
- Желудочно-кишечный тракт
Телеангиэктазии
Воспалительные заболевания
- Кожа и лимфатическая система
Пигментный невус (63%)
Лимфедема (38%) вследствие гипоплазии поверхностных сосудов
- Ногти
Гипоплазия или деформация (66%)
- Скелетные нарушения
Вальгусная деформация локтевого сустава (54%)
Изменение суставной поверхности лучевой кости
Клинодактилия V пальца
Короткие метакarpальные кости, обычно IV пальца (48%)
Уменьшенные дуги запястья (в среднем угол 117°)
Деформация медиальной части головки большеберцовой кости
- Дерматоглифика
Повышен общий гребневой счет на пальцах (в среднем $166,1 \pm 8,62$)
Увеличенное расстояние между ладонными трирадиусами a и b
Дистальный аксиальный трирадиус в положении t'

Из: Simpson, Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Delineation. -- New York, Academic Press, 1976.

¹ Процент 45, X индивидов, имеющих данный признак.

«синдром Тернера» должен применяться только к лицам с низким ростом, дисгенезией половых желез и определенными соматическими аномалиями.

Нарушения метаболизма и приобретенные заболевания

Эндокринные изменения связаны с отсутствием половых желез и проявляются снижением уровня эстрогенов и повышением уровня ФСГ и ЛГ вследствие нарушения механизма обратной связи.

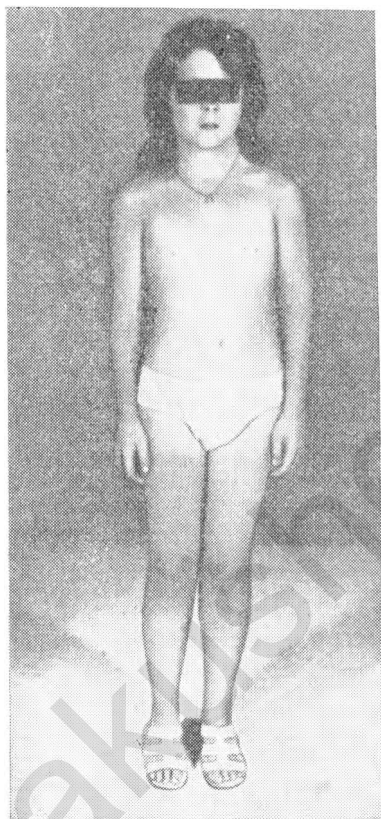


Рис. 43. Больная с карниотипом 45, X. Рост 140 см, вторичные половые признаки отсутствуют. Соматические аномалии характерны для синдрома Тернера и включают крыловидные складки на шее, низкий рост волос на затылке и пигментные невусы [перепечатано из Sutton's An Introduction to Human Genetics. — Holt: Rhinehart, Winston, 1975].

Engel, Forbes (1965) обнаружили диабет у 8 из 42 человек с дисгенезией половых желез, в других сообщениях имеются данные о сниженной продукции инсулина после введения глюкозы. С другой стороны, есть данные о том, что частота диабета не повышена ни у взрослых, ни у детей с дисгенезией половых желез. Частота аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса не превышает ожидаемой [Doniach, Roitt, Polani, 1968; Brooks, Meek, Schinke, 1977]. Описаны случаи костных переломов и сдавления позвонков у больших с дисгенезией половых желез, однако остеопороз даже у нелеченых больших встречается редко. Повышена частота эссенциальной гипертонии.

Аномалии половых хромосом

Дисгенезия половых желез часто связана с разнообразными хромосомными нарушениями. Анализ различных хромосомных наборов позволяет сделать вывод о возможной локализации на X-хромосоме генов, детерминирующих развитие половых желез и определенных соматических признаков.

Набор хромосом 45, X

Почти все индивиды с 45, X набором хромосом (рис. 43) низкого роста с признаками синдрома Тернера. Хотя патогномичные признаки отсутствуют, спектр ано-

малый у лиц с 45,X кариотипом очень характерен, что позволяет отличить их от лиц с другими хромосомными нарушениями. У индивидов с 45,X кариотипом вместо половых желез определяются недифференцированные тяжи, но тем не менее 3% из них менструируют и почти у 5% развиты молочные железы (табл. 22). Известны фертильные женщины с 45,X кариотипом [Dewhurst, 1978; Simpson, 1981a], но при этом предполагается невыявленный мозаицизм 45,X/46,XX. С другой стороны, в принципе фертильность у женщин с 45,X кариотипом возможна, так как герминативные клетки у 45,X эмбрионов есть, но они быстрее погибают, чем у 46,XX эмбрионов [Singh, Carr, 1967]. Учитывая малый процент фертильности у больных с 45,X кариотипом, при консультации в них следует предупреждать о большой вероятности первичной аменореи и бесплодия. Для тех, у кого наступила беременность, рекомендуется пренатальная диагностика с целью исключения хромосомной аномалии у ребенка.

Таблица 22. Корреляция эндокринных нарушений с определенными аномалиями X-хромосомы

Аномалия	Первичная аменорея	Недоразвитие молочных желез
45, X	173/178 (97%)	169/170 (95%)
45, X/46, XX	56/64 (88%)	50/61 (82%)
Делеция короткого плеча X-хромосомы		
46, X, del (X) (p11)	23/38	23/38
46, X, del (p21, p22)	1/11	1/11
46, X, i (Xq)	23/23	21/23
Делеция длинного плеча X-хромосомы		
46, X, del (X) (q13)	16/18	13/18
46, X, del (X) (q22 или q24)	10/12	9/12
46, X, i (Xp)	6/6	5/6

Примечание. Данные из Simpson (1979a, 1979b, 1980b); Simpson, LeBeau (1981).

Для того чтобы свести к минимуму ошибки отбора, оценки для 45,X, 45,X/46, XX и 46,X,i(Xq) выведены из обзоров по вопросу дисгенезии половых желез (с признаками синдрома Тернера или без них), первичной аменореи или аномалий половых хромосом. 46,X,del(Xp); 46,X,del(Xq) и 46,X,del(Xp) включают все описанные случаи. Два случая, расцененные ранее как 46,X,i,(Xp), на самом деле оказались 46,X,del(Xq); таким образом, 46,X,i,(Xp) случаи также могут быть предметом альтернативной интерпретации. Под аменореей понимались отсутствие менструаций, а также случаи однократного кровотечения у лиц в возрасте 14 лет и старше, включая скудные выделения. Недоразвитие молочных желез определяли как недоразвитие паренхиматозной ткани.

Мозаицизм без структурных перестроек

У индивидов с кариотипом 45,X/46,XX менее выражены фенотипические проявления по сравнению с «чистыми» формами 45,X. Менструации наблюдаются в 12% случаев (вместо 3% у 45,X лиц), развитые молочные железы — в 18% (вместо 5% у 45,X

лиц), средний рост индивидов с 45,X/46,XX выше, чем индивидов с 45,X кариотипом (рост 153 см и ниже встречается у 75% лиц с мозаицизмом и 95% у лиц при отсутствии мозаицизма). Соматические аномалии наблюдаются реже, чем при 45,X форме дисгенезии половых желез.

Кариотипы 45,X/47,XXX и 45,X/46,XX/47,XXX встречаются реже, чем 45,X/46,XX. Зависимость фенотипических проявлений от соотношения различных клеточных клонов не доказана. Случаи 45,X/45,XY и 45,X/47,XYX мозаицизма рассматривались ранее в разделе «Мужской псевдогермафродитизм».

Делеция короткого плеча X-хромосомы

46,X, del (Xp) или 45,X/46,X, del (Xp). Делеция короткого плеча X-хромосомы (рис. 44) фенотипически проявляется дисгенезией половых желез, задержкой роста и другими признаками синдрома Тернера.

Несмотря на дисгенезию половых желез у 46,X, del (Xp) индивидов менструации наблюдаются у 40% лиц, у которых X-хромосомы по виду были телоцентрическими или акроцентрическими 46,X, del X (pll), и у 10 из 11 индивидов, у которых точка

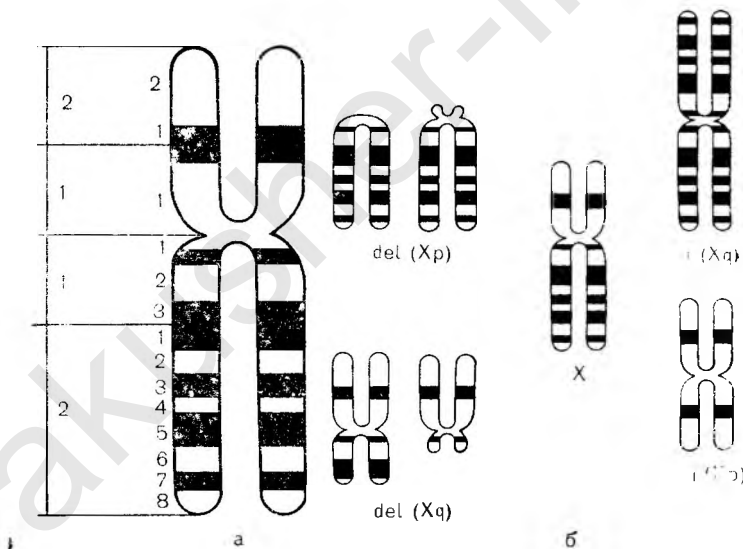


Рис. 44. Схематическое изображение дифференциально окрашенных хромосом.

а — нормальная X-хромосома; б — хромосомы с del(Xp), i(Xq), del(Xq) и i(Xp). Большинство хромосом с del(Xp) являются акро- или телоцентрическими, но иногда точки разрывов располагаются на участке Xp21 или дистальнее. При del(Xq) точки разрывов чаще всего локализуются на участках Xq13 или Xq22, или 24, но описаны случаи и более дистального расположения их [по Simpson J. L. Gonadal dysgenesis and sex chromosome abnormalities. — In: Genetic Mechanisms of Sexual Development/Eds. H. Vallet, J. H. Porter. — New York: Academic, 1979a, 365. Печатается с разрешения].

разрыва вовлекает только дистальный участок короткого плеча хромосомы с 46,X, del (X) (p21 или p22) (табл. 22) [Simpson, LeBeau, 1981]. Передко отмечаются развитые молочные железы. Очевидно, что выраженность нарушений половых желез зависит от степени делеции. Так, аменорея более вероятна у лиц с делецией проксимальной и дистальной частей хромосомы, чем у лиц с делецией только дистальной части.

Средний рост 46,X, del (X) p(11) и p(21 или 22) индивидов составляет 152 или 154 см соответственно. Следует подчеркнуть, что индивиды с 46,X, del (X) (p21) кариотипом низкого роста с тернеровскими стигмами, но обычно менструируют.

46,X, i (Xq); 45,X/46,X, i (Xq). Разделение центромеры в поперечном направлении приводит к образованию изохромосомы, представляющей собой метацентрическую хромосому с изологичными плечами. Оба плеча идентичны по структуре и содержат одни и те же гены. Изохромосома X по длинному плечу [i (Xq)], таким образом, представляет собой дубликацию Xq и полную делецию всего короткого плеча.

Изохромосома X по длинному плечу — довольно частая структурная аномалия X-хромосомы, поэтому особый интерес представляет не простое описание случаев, а поиск фенотипических корреляций. Анализ относительно не смещенных выборок указывает, что больные с 46,X, i (Xq) кариотипом отличаются признаками синдрома Тернера, низким ростом, первичной аменореей и недостаточно развитыми молочными железами. Однако описаны больные, у которых наблюдались менструации и даже наступила беременность. Средний рост больных — 136 см. Спектр аномалий при 46,X, i (Xq) не отличается от спектра аномалий при 45,X-хромосомной конституции.

Делеция длинного плеча X-хромосомы

46,X, del (Xq) или 45,X/46,X, del (Xq). Описано около 50 случаев делеции длинного плеча X-хромосомы, точка разрыва обычно находится на участке Xq13 или Xq22 (см. рис. 44).

У большинства больных отмечаются первичная аменорея, неразвитые тяжевидные половые железы, менструации встречаются в 20% случаев. Степень дисфункции половых желез не связана с размером делеции [Simpson, LeBeau, 1981]. Средний рост 152 см для лиц с 46,X, del (X) (q13) кариотипом и 151 см для 46,X, del (X) (q22) [Simpson, LeBeau, 1981]. В противоположность ранее сделанным заключениям [Simpson, 1975, 1976, 1979a, 1979b, 1980b] предполагается, что в длинном плече X-хромосомы расположены гены, детерминирующие рост.

46,X, i (Xp). Описано всего 8 индивидов с данной хромосомной патологией, однако в двух случаях позднее была обнаружена делеция длинного плеча X-хромосомы, а не i (Xp). Некоторые исследователи считают, что хромосомная аномалия 46,X, i (Xp) несовместима с жизнью и все случаи 46,X, i (Xp) на самом деле

представляют собой делецию 46,X, del (Xq). Фенотипические проявления 46,X, i (Xp) включают первичную аменорею, нормальный рост и некоторые признаки синдрома Тернера.

Фенотипические и кариотипические корреляции

На основании приведенных данных могут быть сделаны следующие выводы относительно фeno- и кариотипа.

1. Моносомия X (45,X) проявляется низким ростом, недоразвитием половых желез и признаками синдрома Тернера. Фенотипические проявления крайне вариабельны и в некоторых случаях у 45,X индивидов наблюдаются менструации.

2. Делеция короткого плеча X-хромосомы и изохромосома по длинному плечу [del (Xp)] или [i (Xq)] проявляется низким ростом и другими признаками синдрома Тернера. Соматические аномалии сходны с аномалиями при 45,X кариотипе. Вторичные половые признаки (менструации и развитие молочные железы) встречаются у 40% 46,X, del (Xp) и 45,X/46,X, del (Xp) индивидов и гораздо реже у 46,X, i (Xq) индивидов. Менее всего функция яичников страдает при делециях только дистальной части хромосомы.

3. Делеции части или всего длинного плеча X-хромосомы del (Xq) или i (Xp) часто проявляются дисгенезией половых желез. Менструации встречаются у 20% 46,X, del (Xq) индивидов. При мозаичной форме del (Xp) индивиды обычного роста [Simpson, LeBeau, 1981].

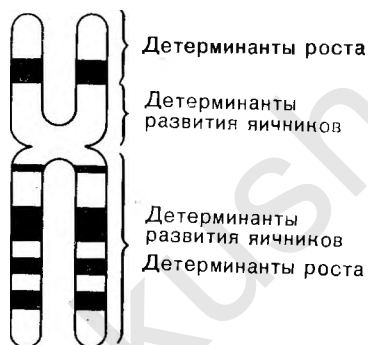


Рис. 45. Схематическое изображение относительного расположения на X-хромосоме генов, детерминирующих развитие половых желез и рост [по Simpson J. L., LeBeau M. M. Gonadal and statural determinants on the X chromosome and their relationship to *in vitro* studies showing prolonged cell cycles in 45, X; 46, X, del(X) (p11); 46, X, del(X) (q13) and (q22) fibroblasts. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1981, 141, 698. Печатается с разрешения].

4. Гены, детерминирующие развитие половых желез, по-видимому, локализованы на Xp и на Xq (рис. 45). Удвоение одного плеча (т. е. изохромосома) не компенсирует утрату другого, поэтому предполагается, что детерминанты половых желез на Xp и Xq несут различные функции, необходимые для нормального развития яичников. На плече, возможно, находится более одного гена, контролирующего развитие половых желез.

5. На коротком плече X-хромосомы локализованы гены, детерминирующие рост, и делеция этого участка обуславливает низкорослость и другие аномалии, сходные с синдромом Тернера. Считают, что и длинное плечо X-хромосомы несет гены, контролирующие рост у человека.

XX-дисгенезия половых желез

Дисгенезия половых желез, гистологически сходная с дисгенезией при хромосомных нарушениях, может встречаться и у 46,XX индивидов [Simpson et al., 1971c]. К настоящему времени известно более 150 установленных случаев такой дисгенезии, включающих и семейные случаи [Simpson, 1979a, 1979b].

Как и при дисгенезии половых желез с хромосомными аномалиями, при 46,XX дисгенезии половые железы представлены недифференцированными тяжами, отмечаются недоразвитие вторичных половых признаков и эндокринные нарушения. Большинство лиц с 46,XX дисгенезией нормального роста (в среднем 165 см), хотя описаны индивиды, рост которых не превышает 150 см. Соматические аномалии, характерные для тернеровского фенотипа, обычно отсутствуют.

Описано примерно 20 семей, в которых дисгенезия половых желез наблюдалась более чем у одного сибса [Simpson, 1979]. В некоторых случаях родители состояли в кровном родстве. Это дает возможность предполагать аутосомно-рецессивное наследование заболевания. В одной семье у одного пораженного сибса были недифференцированные тяжи половых желез, у другого отмечалась первичная аменорея и резкая гипоплазия яичников, в которых было выявлено всего несколько яйцеклеток. Аналогичные случаи описаны и авторами настоящей книги. Таким образом, использование термина 46,XX гонадной дисгенезии только по отношению к лицам с полным отсутствием овоцитов ограничит возможность выявления лиц с мутантным геном.

В пяти семьях у пораженных сибсов наряду с дисгенезией гонад отмечалась пнейросенсорная глухота. Сочетание этих двух признаков может быть объяснено: 1) плейотропным действием гена в отличие от гена, вызывающего изолированную дисгенезию гонад [Pallister, Opitz, 1979]; 2) гомозиготным состоянием по двум рецессивным генам у потомков родителей, состоявших в кровном родстве; 3) различной экспрессивностью гена, вызывающего XX-дисгенезию половых желез. Некоторые исследователи считают, что XX-дисгенезия половых желез в сочетании с низкорослостью представляет собой другое заболевание, но в нашем исследовании не получено строгих доказательств бимодального распределения роста у больных с XX-дисгенезией гонад [Simpson, 1979a].

XY дисгенезия половых желез

Дисгенезия половых желез встречается и у лиц с нормальным мужским (46,XY) кариотипом (синдром Свiera). В эту категорию могут быть включены и 46,XY женщины с гонадобластомами или дисгерминомами, даже если не всегда удается определить, развивается опухоль из тяжевидных половых желез или из дисгенетических яичек. Почти все больные с XY-дисгенезией поло-

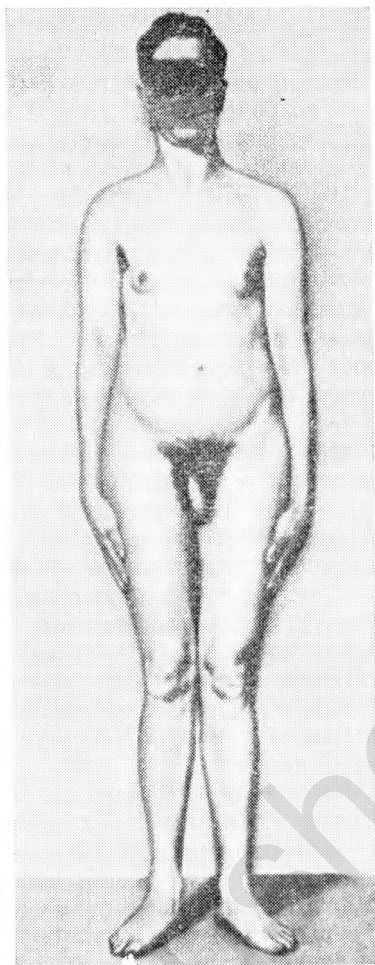


Рис. 46. Мужчина с 47, XXY кариотипом и гинекомастией [по Ferguson—Smith M. A. Testis and intersexuality. — In: Sorsby A. (Ed): Clinical Genetics/Ed. A. Sorsby. — Ed. 2. London: Butterworth, p. 517. Печатается с разрешения].

ных мальчиков. Другие варианты синдрома включают 46,XY/47,XXY; 48,XXYY и 49,XXXXY хромосомные наборы. Наиболее характерными признаками являются дисгенезия семенных канальцев и недостаточность андрогенов, соматические аномалии нехарактерны. В отличие от разных форм мужского псевдогермафродитизма при синдроме Клайнфельтера отмечаются аномалии половых хромосом и правильно сформированные паружные поло-

вых желез нормального роста, и соматические аномалии для них нехарактерны.

Почти у 20—30% больных развивается дисгерминома или гонадобластома [Simpson, Photopolos, 1976a], чаще всего появляющаяся на 1-м или 2-м десятилетии жизни. Из-за большой вероятности перерождения рекомендуется проводить удаление половых желез у лиц с XY-дисгенезией. Матка и маточные трубы могут быть оставлены.

Описаны семейные случаи XY-дисгенезии [German et al., 1978; Simpson, 1979a; Simpson, Blagowidow, Martin, 1981], а в трех семьях заболевание сегрегировало по типу X-сцепленного рецессивного или аутосомно-доминантного, ограниченного полом, признака. У большинства пораженных выявлен антиген H-Y [Wolf, 1979], что позволяет предположить вовлечение в процесс дефектных клеточных рецептов. Кроме того, очевидно гетерогенность данного заболевания [Simpson, Blagowidow, Martin, 1981].

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Синдром Клайнфельтера встречается у лиц с мужским фенотипом, а в кариотипе наряду с Y-хромосомой выявляются две и более X-хромосомы (рис. 46). Частота 47,XXY синдрома составляет 1:1000 живорожден-

вые органы, а от гипогонадотропного гипогонадизма синдром отличается хромосомной аномалией и повышением уровнем гонадотропина.

47,XXY карриотип

У 47,XXY индивидов клетки Сертоли пролиферируют перед пубертатным периодом. Гистологическое строение яичек характеризуется дегенерацией семявыносящих канальцев и их гиалинозом, гиперплазией клеток Лейдига вследствие недоразвития других элементов яичек, однако абсолютный объем клеток Лейдига не превышает норму. В клетках Лейдига отсутствуют кристаллоиды Рейнке и снижена продукция стероидов. Яички уменьшены в размерах (около 2 см в диаметре), более плотной консистенции, хотя иногда могут быть и мягкие, что, по-видимому, связано со степенью гиалинизации семенных канальцев. Зрелые сперматозоиды находят лишь в редких случаях, в частности при 46,XY/47,XXY мозаицизме.

Наружные половые органы сформированы правильно, но у новорожденных иногда отмечается микропенис, у взрослых в 80—90% случаев половой член имеет почти нормальный размер, а при введении андрогенов увеличивается на 1—3 см. Мошонка и семявыносящие протоки обычно развиты нормально, предстательная железа обычно меньшего размера за счет сниженного уровня андрогенов. Гипоспадия и крипторхизм встречаются редко.

Сниженная продукция андрогенов ведет к недоразвитию вторичных половых признаков. Уровень тестостерона обычно в половую ниже нормы; в некоторых случаях повышен уровень ЛГ даже при нормальном уровне тестостерона. Оволосение на лобке и в подмышечных впадинах может быть в норме, но растительность на лице обычно скудная, юношеские прыщи очень редки. Тембр голоса не снижается, кожа может быть бледная и морщинистая, отмечается отложение жира по женскому типу. Даже при нормальном фенотипе многие бывают бесплодны.

У 50—75% 47,XXY индивидов при пальпации выявляется увеличение паренхимы молочной железы, но гипекомастия наблюдается нечасто. При синдроме Клайнфелтера вероятность развития карциномы молочной железы в 20 раз выше, чем у здоровых мужчин [Scheike, Visfield, Peterson, 1973]. Оказывается, что у 3—4% мужчин, заболевших раком молочных желез, отмечается синдром Клайнфелтера, в связи с чем некоторые исследователи считают целесообразным проведение мастэктомии при гипекомастии.

Индивиды с 47,XXY обычно бывают более высокого роста, чем в норме, при этом у них диспропорционально увеличены нижние конечности при нормальной длине туловища и верхних конечностей. Часто встречается аномалия скелета (сколиоз, кифоз, воронкообразная грудная клетка и клинодактилия V). Кроме того, чаще встречаются аномалии зубов, снижение слуха, за-

болевания сердца, легких, варикозное расширение вен и гипостатические язвы [Simpson, 1976; Ferguson-Smith, 1969]. У 47,XXY индивидов отмечается умственная отсталость или социальная неприспособленность, но точный риск этих состояний оценить трудно. Предполагается, что 1% умственно отсталых мужчин имеют 47,XXY хромосомный набор, причем доля их выше среди тех, у кого IQ составляет 50—85.

Больные с 47,XXY кариотипом часто пассивны, вялы и не способны выполнить задание до конца, они плохо адаптируются в новой обстановке и бывают агрессивны в стрессовых ситуациях, но при этом редко бывают психопатичны. Эти особенности характера могут быть вторичными как следствие нарушения полового развития в пубертатном периоде. Иногда на ЭЭГ выявляются аномалии, отражающие органические изменения. Для 47,XXY индивидов повышен риск асоциального поведения.

46,XY/47,XXY кариотип

Около 10% случаев синдрома Клайнфелтера обусловлены 46,XY/47,XXY мозаицизмом, но возможно, что это состояние встречается чаще. Так, Paulsen и соавт. (1968) провели обследование шести 46,XY/47,XXY индивидов, у которых мозаицизм был выявлен в тестикулярной ткани. Только у трех из них мозаицизм выявлялся и в лимфоцитах.

В клинической картине у 46,XY/47,XXY реже, чем у 47,XXY индивидов, встречается гинекомастия, азооспермия, недоразвитие яичек, скудное оволосение на лобке и плохой рост волос на лице. Уровень тестостерона выше у 46,XY/47,XXY пациентов, а в биоптате яичек обнаруживаются зрелые формы сперматозондов.

48,XXXУ кариотип

В литературе встречается описание примерно 50 случаев 48,XXXУ вариантов синдрома Клайнфелтера [Simpson et al., 1974; Simpson, 1976]. Во всех случаях наблюдались недоразвитие яичек, андрогенная недостаточность и умственная отсталость, а также соматические аномалии. У половины больных были обнаружены также признаки, как короткая шея, эпикант, деформация локтевого сустава и клинодактилия.

49,XXXX кариотип

49,XXXXУ индивиды выявляются обычно при обследовании умственно отсталых лиц. Для таких больных характерны дисгенезия семявыносящих канальцев, недостаточность андрогенов и тяжелая степень умственной отсталости (IQ составляет 20—25). Из других аномалий чаще всего встречается гипертелоризм, эпикант, прогнатия, короткая шея, клинодактилия V, coxa valga, плоскостопие.

48,XXYU и 49,XXXXYU кариотипы

Фенотипические проявления 48,XXYU кариотипа сходны с проявлениями при 47,XXY и 47,XYU кариотипе. Гипоплазия яичек приводит к недоразвитию вторичных половых признаков. Многие 48,XXYU индивиды отстают в умственном развитии, но это может быть связано с отбором обследуемых лиц. 48,XXYU мужчины агрессивны, на ЭЭГ у них выявляются различные отклонения от нормы. Соматические аномалии аналогичны таковым при 48,XXXY и 49,XXXXXY вариантах синдрома.

ПОЛИСОМИЯ X У ЖЕНЩИН

47,XXX кариотип

У женщин с 47,XXX кариотипом чаще, чем в норме, встречаются умственная отсталость и психические заболевания. Однако вероятность этих нарушений оценить трудно, поскольку большинство 47,XXX индивидов выявляется при обследовании умственно отсталых больных. Проспективное исследование небольшой случайной выборки 47,XXX больных показало, что IQ у них на 16 единиц меньше, чем у их сибсов [Robinson, Lubs, Bergsma, 1979]. В 1/3 случаев наблюдали слабоумие и нарушение поведения. При консультировании следует ориентироваться на минимальную оценку риска (примерно 5%) развития умственной отсталости (IQ 45—70) у женщин с 47,XXX кариотипом. У некоторых 47,XXX женщин встречаются определенные челюстно-лицевые аномалии, которые наблюдаются и при 48,XXXX, и при 49,XXXXX хромосомных наборах; соматические аномалии нехарактерны.

У некоторых лиц с 47,XXX кариотипом отмечают задержка менструаций и дисфункция яичников, причина которых не установлена; однако есть предположение, что излишнее число X-хромосом нарушает мейотическую сегрегацию и ведет к остановке овогенеза. Несмотря на теоретически ожидаемый риск хромосомной аномалии у ребенка, равный 50%, потомство 47,XXX женщины в основном здоровое. Однако описаны случаи рождения детей с хромосомной аномалией у 47,XXX или 45,X/47,XXX женщины [Dewhurst, 1978; Simpson, 1981a], поэтому 47,XXX женщинам во время беременности все же следует рекомендовать пренатальную диагностику.

48,XXXX кариотип

Все, за исключением одной, 48,XXXX женщины были со сниженным интеллектом. Некоторые пациентки имели сходящееся косоглазие, признаки синдрома Дауна и аномалии ЭЭГ. В других случаях соматических аномалий не отмечено, но имелась дисфункция яичников.

49,XXXXX кариотип

49,XXXXX индивиды отстают в умственном развитии, частота соматических аномалий у них выше по сравнению с 47,XXX и 48,XXXX хромосомными нарушениями. Чаще всего встречаются такие аномалии, как гипертелоризм, косая глазная щель, широкая переносица, вывернутые губы, сходящееся косоглазие, маленькие кисти и стопы, аномалии зубов, клинодактилия V, короткая шея, снижение общего гребневого счета.

ПОЛИСОМИЯ Y У МУЖЧИН

Хромосомный набор 47,XYU встречается примерно у 1 из 1000 живорожденных мальчиков. В 1965—1966 гг. были опубликованы данные о том, что 47,XYU кариотип может быть выявлен с большей вероятностью у лиц высокого роста, умственно отсталых, а также у мужчин, для которых характерно антисоциальное поведение [Price et al., 1966; Jacobs, Price, Whatmore, 1967]. Несмотря на большое число исследований, проведенных с тех пор, окончательного ответа относительно фенотипических проявлений полисомии Y нет. Очевидно, что в первых исследованиях переоценивался риск ненормального поведения, обусловленного хромосомными нарушениями.

Для 47,XYU мужчин характерны увеличенные яички и нормально развитые наружные половые органы. Однако при гистологическом исследовании в 50% случаев обнаруживается нарушение сперматогенеза, а в 30% случаев выявляются капальцы, состоящие в основном из клеток Сертоли [Shakkebaek et al., 1973]. Уровень тестостерона в плазме в среднем не отличается от нормы. Большинство лиц с 47,XYU кариотипом имеют нормальных детей, хотя теоретически риск появления потомства с 47,XXY или 47,XYU наборами равен 50%, и поэтому необходима пренатальная диагностика, если кариотип отца 47,XYU.

Все описанные 48,XYUU индивиды отличались множественными соматическими аномалиями. Кроме того, известны случаи 49,XXYUU кариотипа и различные типы мозаицизма. Рассмотренные хромосомные нарушения развиваются предположительно в результате нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей или нерасхождения на стадии зиготы или у эмбриона.

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Изолированный дефицит гонадотропинов

Изолированная недостаточность гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) без каких-либо других нарушений — довольно редкая причина гипогонадизма. У пораженных женщин это нарушение проявляется первичной аменореей и отсутствием вторичных половых призна-

ков. У пораженных мужчин также отмечаются недостаточное развитие вторичных половых признаков и гипоплазия полового члена и яичек, высокий голос, скудный рост волос на лице. При гистологическом исследовании тестикулярной ткани выявляется гипоплазия клеток Лейдига и задержка сперматогенеза; при исследовании яичников выявляется достаточное количество примордиальных фолликулов, но отсутствуют овоциты. Если, помимо перечисленных нарушений, имеются и соматические аномалии, следует думать о другом заболевании.

Изолированная недостаточность гонадотропинов наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Патогенез заболевания, по-видимому, связан с нарушением функции гипоталамуса или гипофиза. У мышей аналогичное состояние развивается при недостаточности гонадотропин-регуляторного гормона.

Синдром Калльмана

У индивидов с синдромом Калльмана отмечается, кроме дефицита гонадотропинов, снижение или отсутствие обоняния (гипо- или anosmia), связанное с аплазией обонятельных луковиц. Отмечаются односторонняя агенезия почки, расщелина неба и другие пороки развития. Это заболевание является наиболее частой причиной гипогонадотропного гипогонадизма [Santen, Paulsen, 1973].

Поскольку синдром Калльмана был описан только у мужчин, предполагалось, что он наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Однако в настоящее время известны случаи заболевания у женщин, хотя гипосмия у них встречается реже, чем у мужчин. В этой связи предполагается, что синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу с большей выраженностью признаков (нарушение обоняния) у мужчин. Описана родословная с передачей заболевания от женщины к мужчине, что формально исключает X-сцепленное наследование.

Изолированный дефицит ЛГ

Недостаточная секреция ЛГ проявляется у мужчин отставанием в половом развитии («фертильные евнухи»), недоразвитием мускулатуры, скудным ростом волос на лице, высоким голосом. При гистологическом исследовании яичек выявляется нормальное число герминативных клеток, но практически отсутствуют клетки Лейдига. Число сперматозоидов в сперме обычно в пределах нормы. После лечения хорионическим гонадотропином и тестостероном мужчины могут иметь потомство. Большинство известных случаев sporadические, хотя описаны пораженные sibсы. Случай заболевания у женщины точно не установлен. Park и соавт. (1976) описали женщину, у которой был обнаружен иммунологически активный, но биологически неактивный ЛГ.

Изолированный дефицит ФСГ

Rabin и соавт. (1972), а позднее Bell и соавт. (1975) описали 22-летнюю женщину с первичной аменореей и отсутствием вторичных половых признаков. Яичники были гипопластичны, в них выявлялось достаточное число примордиальных фолликулов, но зрелые овоциты отсутствовали. ФСГ не выявлялся (менее 3 мЕД/мл), в то же время уровень ЛГ был значительно повышен (40—90 мЕД/мл). Если гонадотропный релизинг-гормон присутствует, то, очевидно, данное нарушение скорее связано с патологией гипофиза, а не гипоталамуса; в пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что структура β -субъединиц ФСГ изменена.

Гипопитуитарная карликовость

Недостаточность двух или более стимулирующих гормонов гипофиза, в том числе гонадотропина, является известной причиной карликовости. При гипопитуитарной карликовости с дефицитом гормона роста может встретиться и дефицит тиреотропного гормона, АКТГ или гонадотропина. Гипопитуитарный гипогонадотропный гипогонадизм легко диагностируется на основании сочетания задержки роста, гипотироза и недостаточности функции надпочечников. Заболевание может быть обусловлено разными причинами: аутосомно-рецессивной или X-сцепленной рецессивной мутацией, инфекцией, новообразованием в гипофизе или гипоталамусе.

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ

Аплазия герминативных клеток (синдром клеток Сертоли)

В 1947 г. Del Castillo, Trabucco, Dela Balze описали нескольких фенотипически нормальных, но бесплодных мужчин. Было выявлено отсутствие сперматогониев в семенных канальцах несколько уменьшенных в размере яичек. Функция клеток Лейдига не нарушена, таким образом, вторичные половые признаки были развиты нормально. Гиалинизация и склероз канальцев обычно не встречаются. Уровень ФСГ в плазме повышен, а ЛГ — в пределах нормы. Иногда в сперме выявляются отдельные сперматозоиды. Бесплодие неизлечимо, введение андрогенов не показано, так как вторичные половые признаки развиты нормально. Гистологические изменения яичек сходны с изменениями при орхите вследствие паротита, облучения, при крипторхизме и синдроме Клайнфелтера.

Синдромы рудиментарных и одностороннего тяжевидного яичников

Синдром рудиментарных яичников характеризуется уменьшением числа фолликулов. Анатомически аналогичен синдрому рудиментарных яичек. Этиология неизвестна.

**РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НЕГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Тенденция к накоплению определенных заболеваний в семьях может быть результатом влияния как генетических, так и негенетических факторов. Генетические факторы часто еще недостаточно изучены и могут не иметь определяющего значения в развитии того или иного заболевания. При широком распространении заболевания в популяции семейные случаи его являются результатом высокой частоты заболевания. Кроме того, некоторые состояния, обусловленные действием средовых факторов, могут быть сходны с наследственными заболеваниями. Тем не менее генетические факторы немаловажны в развитии целого ряда болезней. Настоящая глава посвящена краткому обзору наиболее распространенных заболеваний, представляющих интерес для акушеров и гинекологов.

ГИПЕРТЕНЗИЯ

Несмотря на то что природа артериальной гипертензии разнообразна, имеются данные о семейном накоплении случаев эссенциальной гипертензии, хотя характер наследования не установлен. Например, Pickering (1968) показал, что артериальное давление с коррекцией на пол у взрослых родственников I степени имеет тенденцию к семейному сходству его уровней, и предположил, что кровяное давление — количественный признак с полигенно-мультифакториальным наследованием (коэффициент регрессии 0,2—0,3). С другой стороны, Morrison и Morris (1960), а также Platt (1963) отдают предпочтение действию главного гена. Вероятнее всего, гипертензия — гетерогенное состояние, которое в одних случаях может быть обусловлено одним геном, а в других ведет себя как мультифакториальный признак.

Kass и соавт. (1975) показали, что значимые семейные корреляции по артериальному давлению наблюдаются уже к 2 годам жизни. Близнецовые исследования подтверждают гипотезу о влиянии генетических факторов на артериальное давление и гипертензию [Feinleib et al., 1975]; у монозиготных близнецов корреляция выше, чем у других родственников. Более высокие значения коэффициента корреляции получены и для дизиготных близнецов по сравнению с неблизнецовыми сибсами или родителями и детьми. Эти результаты согласуются с гипотезой о том, что в детерминации артериального давления играют роль и средовые факторы [Feinleib et al., 1975]. Хотя не выявлено выраженной корреляции уровня артериального давления у родителей и приемных детей [Biron, Mongeau, Bertrand, 1975; Biron, Mongeau, 1978], однако незначительная положительная корреляция наблюдается

у приемных детей, живущих вместе. Эти корреляции связаны с промежутком времени, прошедшего с момента усыновления, а также с массой тела, признаком, который наследуется мультифакториально. (Определенную роль могут играть и такие факторы, как потребление соли, стресс и физическая активность.)

Таким образом, семейная агрегация артериального давления, по-видимому, обусловлена генетическими факторами. Степень наследуемости не определена, хотя Feinleib и соавт. (1975) предположили, что примерно 60% изменчивости артериального давления может быть обусловлено генетическим компонентом. Однако эта оценка может быть завышена из-за недостатков близнецового метода исследования. Perera, Gearing, Schweitzer (1972) обнаружили примерно двукратное увеличение риска гипертензии у сибсов пробандов с гипертензией, что, вероятно, приемлемо для использования при генетическом консультировании.

КОРОНАРНАЯ БОЛЕЗНЬ

В целом ряде исследований показано увеличение частоты (в 2—3 раза) коронарной болезни сердца у родственников I степени пробандов по сравнению с контрольной группой обследуемых [Rose, 1954; Rose, Thomas, 1955; Slack, Evans, 1966; Phillips et al., 1974; Rissanen, Nikkila, 1977]. Однако при выполнении таких исследований возникает ряд методологических проблем, связанных главным образом с отбором и установлением причины смерти. Часто обследуемые и лица контрольной группы не относятся к одной популяции. Кроме того, семейная агрегация сама по себе не определяет роли генетических и средовых факторов.

Тем не менее большинство факторов риска заболевания сосудов сердца наследуется как полигенный признак. Эти факторы особенно важны для людей молодого возраста [Rissanen, 1979]. Чем моложе больной с патологией коронарных сосудов, тем выше риск для его родителей и сибсов. Если инфаркт миокарда произошел у мужчины в возрасте до 46 лет, риск смерти от коронарной болезни для его отца составляет 50%, что в 3—5 раз превышает популяционный уровень, а риск для сибсов мужского пола составляет 45—50% (в 6—11 раз выше популяционного значения). Соответствующие значения риска для родственников больных с инфарктом в возрасте 45—50 лет составляют 32% для отцов (в 3,8 раза выше), 35—45% (в 3,8 раза выше) для сибсов и 20—25% (в 3—4 раза выше) для сестер [Rissanen, 1979]. Эти данные подтверждают гипотезу о мультифакториальной этиологии инфаркта миокарда у молодых лиц. Вероятно, что заболевание сосудов сердца у лиц более старшего возраста обусловлено в большей степени влияниями внешней среды.

К инфаркту миокарда могут предрасполагать и некоторые моногенные заболевания. Примерно у 20% мужчин в возрасте до 60 лет, страдающих стенокардией, отмечается моногенно обусловленная патология обмена липидов, т. е. гиперхолестеринемия, ги-

пертриглицеридемия или комбинированная гиперлипемия [Motulsky, 1976, 1978]. Эти нарушения наследуются по аутосомно-доминантному типу. Ксантомы подтверждают моногенное заболевание.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Важность генетических факторов в развитии язвенной болезни очевидна, причем существуют разные формы этой патологии [Rotter, 1980]. Семейные исследования показали, что язва желудка и двенадцатиперстной кишки суть разные формы; в одной семье наблюдается только одна форма заболевания. Генетические исследования свидетельствуют о том, что частота язвенной болезни в 2—3 раза выше у родственников I степени пробандов с язвенной болезнью по сравнению с популяционной частотой. Повторный риск выше, если пробанд молодого возраста, и выше для родственников мужского пола [Cowan, 1973]. Близнецовые исследования выявили более высокую конкордантность у монозиготных по сравнению с дизиготными близнецами [Eberhard, 1968; Gotlieb-Jensen, 1972].

У лиц с группой крови 0 частота язвенной болезни на 30—40% выше, чем у лиц с другой группой крови [McConnell, 1966; Mourant, Kopek, Domanlewska-Subczak, 1978]. Ассоциация группы крови 0 выявлена только при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, комбинации язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка и язве привратника, но не при язве тела желудка. У больных с группой крови 0 также чаще наблюдаются кровотечения и перфорация язвы [Langman, 1973; Langman, Dahl, 1965]. Язвенная болезнь сочетается с признаком отсутствия секреции АВ0: у больных с язвенной болезнью желудка несекреторы встречаются на 40—50% чаще, чем у лиц контрольной группы [Langman, 1973; Mourant, Kopek, Domanlewska-Subczak, 1978]. Несекреторы с группой крови 0 отличаются в 2¹/₂ раза большим риском развития язвы двенадцатиперстной кишки. У лиц с группой крови А имеется большая вероятность заболеть раком желудка [Aird et al., 1954].

Хотя для объяснения семейных случаев наиболее часто используется мультифакторная модель, известно сочетание язвенной болезни с некоторыми моногенными заболеваниями [Rotter, 1980; Rotter, Rimoin, 1977; Rotter, Rimoin, Samloff, 1978]. Это еще раз подтверждает генетическую гетерогенность язвенной болезни. Моногенные синдромы, сочетающиеся с язвой, включают I тип множественного эндокринного аденоматоза, синдром с тремором, врожденным пистагмом, язвой двенадцатиперстной кишки и нарушением сна по типу нарколепсии [Neuhauser et al., 1976]. Язвенная болезнь встречается также при гиперпаратиреозе, муковисцидозе и недостаточности α -1-антитрипсина. Кроме того, Rotter (1980) удалось показать, что существуют разные типы язвенной болезни.

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ЭНТЕРИТ И ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Имеются сообщения о повторных случаях в семьях болезни Крона, однако обширных исследований семейных и популяционных частот не проводилось. Поскольку вероятность поражения родственников I степени, согласно эмпирическим данным, составляет 5%, то наиболее вероятным является мультифакториальное наследование заболевания. Для язвенного колита также описаны семейные случаи. Частота поражения родственников I степени также составляет 5% [McConnell, 1966]. Если у пробанда региональный энтерит, то у родственников может наблюдаться как энтерит, так и язвенный колит, но если у пробанда язвенный колит, то у других членов семьи наблюдается только эта нозологическая форма [Passarge, 1979].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Давно наблюдаются семейные случаи сахарного диабета, но тип или типы наследования его неизвестны. Независимо от возраста начала и тяжести течения 4—8% родственников пробанда также больны сахарным диабетом по сравнению с 2% лиц контрольной группы [Simpson, 1980c]. Из sibсов пробандов, больных диабетом, больны 4—6%, тогда как в контрольной группе эта цифра не превышает 1%. Около 80% монозиготных близнецов конкордантны по диабету, среди дизиготных пар конкордантность составляет менее 20%. Данные, выявляющие семейную предрасположенность к сахарному диабету, объяснялись с помощью гипотез о доминантном, рецессивном и мультифакториальном наследовании болезни. Однако сахарный диабет представляет собой разные генетические формы, и поэтому предположение о том, что это одна нозологическая единица, неверно, и одна генетическая модель не может объяснить существующие данные.

Существуют косвенные доказательства генетической гетерогенности сахарного диабета. Например, он является постоянным компонентом 30 наследственных синдромов, что указывает на возможность развития диабета в результате мутаций генов разных локусов [Rotter, Rimoin, 1980]. Сахарный диабет проявляется по-разному в разных этнических группах, что не всегда объяснимо только различием условий внешней среды. Генетическая гетерогенность диабета показана у мышей, у разных видов которых идентифицированы разные гены «диабета» [Coleman, Hummerl, 1967]. Все перечисленные факторы позволяют предполагать, что сахарный диабет является результатом мутаций в разных локусах [Rotter, Rimoin, 1981].

В большинстве классификаций выделяют три типа сахарного диабета: 1) ювенильный инсулиннезависимый диабет; 2) инсулиннезависимый диабет взрослых; 3) диабет взрослых с началом в

молодом возрасте, диагностируемый относительно рано (в возрасте до 25 лет), по клинике напоминает ДВ, но течение его более легкое, медленно прогрессирует и обычно не требует лечения инсулином.

Ювенильный диабет

В настоящее время принято считать, что ювенильный диабет и диабет взрослых представляют собой два различных состояния, причем при первом из них более важна роль факторов внешней среды. Хотя конкордантность для обоих типов болезни у монозиготных близнецов выше, чем у неблизнецовых сиблингов, конкордантность для ювенильной формы ниже, чем для взрослой [Tattersall, Pyke, 1972; Pyke, Nelson, 1976]. Другим аргументом в пользу этнологического различия двух форм диабета является выявленная ассоциация между ювенильным диабетом и определенными HLA антигенами [Rotter, Rimoin, 1980]. Аналогичные ассоциации наблюдались и при других патологических состояниях, предположительно аутоиммунных по происхождению. Существуют различные объяснения наблюдаемых ассоциаций: 1) ассоциация HLA антигена с сахарным диабетом обусловлена высокой частотой этих признаков в популяции; 2) прямая причинная связь обусловлена присутствием или отсутствием HLA антигена; 3) locus HLA антигена сцеплен с другим геном, который либо вызывает развитие диабета, либо обуславливает предрасположенность к нему. Neerup и соавт. (1976) и Sudworth и Woodrow (1976) первыми показали достоверную ассоциацию HLA-B8 и HLA-Bw15 с ювенильным диабетом. В других исследованиях показано, что HLA-B18 также часто встречается при ювенильном диабете. Ассоциации DRw3 и DRw4 с ювенильным диабетом, очевидно, еще более сильные. DRw3 обычно связан с B8, а DRw4 с B15 [Rotter, Rimoin, 1980, 1981]. Со взрослым диабетом подобные ассоциации не обнаружены.

Лица с B8, DRw3 или B15, DRw4 имеют в 2—3 раза большую вероятность заболеть ювенильным диабетом, чем лица, у которых этот антиген отсутствует [Rotter, Rimoin, 1980, 1981]. Для лиц, гетерозиготных по HLA-B8, DRw3 и HLA-B15, DRw4, вероятность развития диабета в 5—6 раз больше, чем для лиц с какой-либо одной группой. Комбинация DRw3 и DRw4 обнаруживается более чем у 50% потомков сиблингов, больных ювенильным диабетом, и только у 8% сиблингов без диабета в этих же семьях. Относительный риск развития ювенильного диабета составляет примерно 40% для лиц, гетерозиготных по DRw3 и DRw4. Кроме того, формы ювенильного диабета, ассоциированные с B8, DRw3 и B15, DRw4, имеют различную природу. Форма, ассоциированная с B8, DRw3, может быть аутоиммунной, в то время, как форма, ассоциированная с B15, DRw4, обусловлена недостаточностью синтеза и экскреции инсулина.

Диабет взрослых

При диабете взрослых не выявлено ассоциаций с HLA типами, как при ювенильном диабете, что предполагает их различную этиологию. Однако результаты близнецовых исследований свидетельствуют о важной роли генетических факторов в развитии диабета взрослых. Конкордантность монозиготных близнецов по этой форме диабета составляет 70%. Если диагноз установлен у индивида в возрасте после 45 лет, конкордантность близка к 100%. Обычно диабет у таких близнецов проявляется с интервалом в пределах 3 лет.

Диабет взрослых с началом в молодом возрасте

Tattersall и Fajans (1975) выявили 26 больных диабетом, начавшимся в возрасте до 25 лет. Ни одного из них не лечили инсулином по крайней мере через 2 года после постановки диагноза. У 22 (85%) из них был болен родитель и у 25 из 47 (53%) сибсов также был диабет. В 12 случаях отмечались пораженные родственники в трех поколениях, что предполагает аутосомно-доминантное наследование. В связи с этим вероятность передачи гена для родственников I степени (сибсы, дети) составляет 50%, хотя не все будут больны, если пенетрантность не равна 100%.

Генетическое консультирование

Как уже говорилось, вероятность передачи мутантного гена при диабете взрослых с началом в молодом возрасте составляет 50%. Поскольку тип наследования для ювенильной и взрослой форм диабета не установлен, консультирование основывается на эмпирических данных. Вероятность, что ребенок больного с ювенильной формой диабета заболеет, составляет примерно 2%. Вероятность ювенильного диабета для сибсов пробанда составляет 10%. При взрослой форме диабета вероятность заболевания для родственников I степени колеблется от 5 до 10%, а вероятность ювенильной формы диабета для них незначительно выше общепопуляционной.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

Встречаются семейные случаи ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, но точный риск для родственников пробандов неизвестен. В одном исследовании было показано, что вероятность ревматоидного артрита для родственников пробанда в 2,8 раза выше, чем у лиц контрольной группы, а частота анкилозирующего спондилита у родственников в 22,6 раза превышала популяционную [DeBlecourt, Polman, DeBlecourt-Meinderasma, 1961]. Vobecky Lussier и Munan (1974) показали, что ревматическая болезнь в 2 раза чаще встречается у родителей пробандов.

дов с анкилозирующим спондилитом, чем у родителей пробандов с ревматоидным артритом или лиц контрольной группы. Хотя этиология этих заболеваний неизвестна, ассоциация анкилозирующего спондилита с HLA-B27 антигеном указывает на участие генетических механизмов в развитии заболевания. Более чем у 90% больных с анкилозирующим спондилитом встречается HLA-B27 антиген по сравнению с 6—8% в популяции [Calin, Fries, 1975].

ШИЗОФРЕНИЯ И МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ ПСИХОЗ

Общепопуляционный риск заболевания шизофренией составляет менее 1% [Kety et al., 1978], а риск маниакально-депрессивных или депрессивных состояний — 2—3% [Gershon et al., 1977].

Генетические факторы играют большую роль в этиологии психозов. Впервые доказательства этого утверждения были получены при близнецовых исследованиях. У монозиготных близнецов конкордантность по шизофрении составляет 40—50%, а у дизиготных — 9—15% [Kringlen, 1967; Allen, Cohen, Pollin, 1972; Gottesman, Shields, 1972]. Для аффективных психозов конкордантность составляет 70% у монозиготных и только 13% у дизиготных близнецов [Gershon et al., 1977]. Высокий уровень конкордантности наблюдается и у монозиготных близнецов, воспитывавшихся раздельно. Это свидетельствует о том, что большее значение конкордантности обусловлено не только влиянием факторов среды [Price, 1968]. Heston (1966) и Rosenthal и соавт. (1971) нашли, что частота шизофрении (8—10%) у детей, родившихся от матерей, страдающих этим заболеванием, но воспитывавшихся отдельно от них, выше по сравнению с лицами контрольной группы, что вновь свидетельствует об участии генетических факторов в этиологии шизофрении.

Все сказанное подтверждается и данными о повышенной частоте шизофрении и других психических заболеваний среди родственников I степени пробандов по сравнению с общей популяцией. При этом родственники пробандов с маниакально-депрессивными состояниями имеют равные шансы развития как депрессивных, так и маниакально-депрессивных состояний. Родственники больных с депрессивными состояниями обычно заболевают той же формой [Gershon et al., 1977]. Родственники пробандов, больных шизофренией, также имеют большую вероятность заболеть шизофренией.

Если отец болен шизофренией, то риск рождения пораженно-го ребенка составляет 8—10% [Heston, 1966; Rosenthal et al., 1971]. Риск для сибсов больного равен 5—12%. Если больны один из родителей и сибс, риск повышается. Авторы настоящей книги привели обобщенные значения риска, но его величина изменяется с возрастом. Так, в возрасте 30 лет риск развития шизофрении уменьшается вдвое (2,5—6%), а в возрасте после 45 лет он еще ниже. Подобные значения риска подходят и для маниакально-депрессивных состояний.

Следует отметить, что 20—30% женщин с послеродовым психозом страдали психическими нарушениями [Fondcur et al., 1957; Martin, 1958; Targum, Gershon, 1981]. Частота психических нарушений у родственников I степени этих больных составляет 10% [Herzog, Detre, 1976], что соответствует значениям соответствующих частот для больших психозов.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наследственная предрасположенность существует для целого ряда злокачественных заболеваний: рака желудка, толстого кишечника, а также лейкозиев [Schimke, 1980]. Для рака молочной железы участие генетических факторов несомненно, хотя этиологический механизм его сложен и включает участие генов, вирусоев, гормонов и различных химических веществ. Однако в большинстве случаев эти данные получены в экспериментальных исследованиях, и полная экстраполяция их на человека недопустима.

Риск рака молочной железы повышен для женщин, у которых первая беременность наступила в возрасте после 35 лет [MacMahon, Cole, Brown, 1973]. И наоборот, для женщин, родивших первого ребенка в возрасте до 18 лет, риск в 3 раза меньше популяционного. Лактация, по-видимому, не оказывает существенного влияния на риск развития рака молочной железы. Раню наступившие менструации и поздняя менопауза, возможно, повышают риск развития рака. Менопауза после хирургического вмешательства, как утверждают, снижает риск рака молочных желез.

Несмотря на перечисленные факторы риска, рак молочной железы проявляет тенденцию к семейному накоплению. Предполагается, что у 15—30% всех больных рак молочной железы генетически детерминирован [Knudson, Strong, Anderson, 1973]. При сравнении уровня заболеваемости и смертности от рака молочной железы среди родственников пробандов и лиц контрольных групп в странах с низкой и высокой частотой заболевания раком показано 2—3-кратное увеличение частоты развития карциномы молочной железы у матерей, сестер и дочерей пробандов. При этом величина риска приблизительно равна для родственников как по материнской, так и по отцовской линии. Риск для родственников I степени женщин детородного возраста с двусторонним раком молочных желез в 10 раз превышает контрольные данные в той же возрастной группе. В то же время для родственников женщины с односторонним поражением молочной железы, по заболевших в период менопаузы, риск повышен только в 2 раза.

Участие генетических факторов в этиологии заболевания подтверждается генеалогическими данными [Anderson, 1974, 1976, 1977]. Риск для женщины, у которой больны мать и бабушка, составляет около 40% по сравнению с 8% в общей популяции. Если болен сибс, риск для следующего сибса колеблется в пределах 12—16%. Если заболевание встречается только у родствен-

ников II степени, риск незначительно отличается от контрольных данных. Семейные накопления чаще отмечены при раннем начале болезни (до наступления менопаузы) и при двустороннем процессе.

Различают несколько наследственных типов рака молочной железы: 1) синдром рака молочной железы, лейкемии, саркомы мягких тканей и опухоли мозга [Lynch et al., 1973]; 2) синдром рака молочных желез и аденокарциномы толстого кишечника [Lynch, Krush, Guirgis, 1973]; 3) синдром рака молочной железы и эпителиального рака яичника [Fraumeni et al., 1975; Lynch, Krush, 1971]; 4) болезнь Коудена, характеризующаяся карциномой молочной железы, аденомой щитовидной железы и полипозом толстого кишечника. При этих состояниях риск рака молочной железы для родственников I степени составляет 30—50%; вероятно, они наследуются по аутосомно-доминантному типу. Доминантное наследование предполагается и для рака молочной железы, характеризующегося ранним возрастом начала и двусторонностью процесса [Simpson et al., 1974]. На основании результатов некоторых исследований предполагают и аутосомно-рецессивное наследование [Simpson et al., 1981].

Таким образом, рак молочной железы представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Несомненно, женщины, среди родственников которых встречались больные ранней и двусторонней формой болезни, должны быть проконсультированы относительно высокого риска заболевания, а также должны быть обучены самообследованию молочных желез. Необходимость дополнительных диагностических приемов для пациентов без симптомов заболевания еще не доказана окончательно. Женщины, у которых опухоль появилась в одной молочной железе, должны быть предупреждены о возможности двустороннего процесса, особенно если в родословной у них есть указания на случаи двусторонней карциномы молочной железы.

ОСНОВЫ ЭМБРИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ТЕРАТОГЕНЕЗ

Знание нормальной эмбриологии человека необходимо для понимания процессов, приводящих к нарушению развития. Данная глава посвящена описанию основных этапов эмбриогенеза человека, а также обсуждению общих принципов тератологии. Более детально с этими проблемами можно познакомиться в специальных руководствах [Tuchmann-Duplessis, David, Haegol, 1972; Moore, 1973; Crowley, 1974].

ЭМБРИОЛОГИЯ

Доимплантационная стадия

Первые 3 дня развитие происходит в маточных трубах. В процессе оплодотворения ядра яйцеклетки и сперматозоида в течение некоторого времени не сливаются; это так называемая стадия пронуклеусов [Noyes et al., 1965; Zambony et al., 1966]. После слияния ядер (сингамия) оплодотворенная яйцеклетка начинает делиться (процесс дробления), причем первое деление оканчивается через 30 ч после оплодотворения [Hertig et al., 1954]. Каждое последующее деление происходит быстрее и в конце концов достигает постоянной скорости деления [Rugh, Shettles, Einhorn, 1971]. В результате дробления дочерние клетки (бластомеры) образуют плотный шар, называемый морулой, который попадает в полость матки на 3-й день после оплодотворения. В пределах скопления клеток образуется заполненная жидкостью полость (бластоцеле) (см. рис. 29). Общее число клеток к концу 3-го дня приблизительно составляет 12—32, а к 6-му дню — 250.

До 3-го дня развития любая клетка зародыша полипотентна, т. е. может дать начало любой органной системе. Разделение клеток на этой стадии может привести к развитию монозиготных близнецов. К концу доимплантационного периода (стадия бластоцисты) клетки начинают дифференцироваться. Имплантация бластоцисты (см. рис. 30) происходит на 6—9-й день после оплодотворения. На этой стадии группа клеток, лежащих центрально, образует эмбриональный диск, или бластодерму, из которого в конечном счете происходит развитие эмбриона. В это время эмбриональный диск состоит из двух слоев клеток (эктодерма и энтодерма), третий слой (мезодерма) формируется позже. Из этих трех зародышевых листков в онтогенезе развиваются различные типы тканей. Например, мозг, нервы и кожа развиваются из эктодермы; слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта является производным энтодермы. Поверхностные клетки бластоцисты носят название трофобласта, из которого развиваются плодные оболочки.

Нарушение развития зародыша на доимплантационной стадии идет по принципу «все или ничего». На ранних стадиях развития необратимые изменения даже части клеток могут привести к гибели всего зародыша. Если же зародыш выживает, то органоспецифические аномалии не развиваются, так как репарация или замещение поврежденных клеток обеспечивает дальнейшее нормальное развитие. На более поздних стадиях «заместительные» механизмы не действуют, поэтому любое нарушение развития приводит к появлению органоспецифических дефектов.

Имплантация и первые 3 недели развития

С момента имплантации бластоцисты в эндометрий начинается эмбриональный период, который продолжается до 7-й недели. С самого начала этого периода устанавливается тесный контакт между материнским организмом и зародышем. Имплантация происходит в лютеиновой фазе цикла, когда слизистая оболочка матки гиперемирована, гипертрофирована и содержит значительное количество гликогена.

На 6—7-й день развития бластоциста имплантируется в слизистую оболочку матки и спадается. Протеолитические ферменты, выделяемые сицитиотрофобластом, растворяют поверхностные клетки слизистой оболочки. Заживление дефекта в эпителии на месте внедрения зародыша происходит позже путем регенерации эпителия. Примерно в это же время формируется амнион и желточный мешок. В процессе развития трофобласта в слое, который состоит из многоядерных клеток, образуются лакуны, являющиеся первой закладкой межворсинчатых пространств. Тем временем цитотрофобласт (клеточная часть трофобласта) формирует клеточные выпячивания, образующие в дальнейшем ворсинки хориона (10—14-й день). Все описанные процессы представляют этапы формирования плаценты. Маточно-плацентарное кровообращение начинается к 14—15-му дню, в это время длина эмбриона составляет около 1,5 мм.

С 3-й по 8-ю неделю эмбриональный диск претерпевает значительные изменения, связанные с закладкой всех основных органов систем. Этот период характеризуется интенсивной клеточной миграцией. Во время 3-й недели появляется первичная полоска, обозначающая начало гастрюляции. На уровне первичной полоски путем инвагинации эктодермальных клеток происходит образование 3-го зародышевого листка — мезодермы. Клетки мезодермы образуют центральную часть ворсинок хориона и дифференцируются в соединительную ткань и кровеносные сосуды. В районе первичной полоски в процессе развития образуется закладка позвоночника. Хотя все органы развиваются одновременно, период с 18-го по 28-й день называют стадией нейрулы, так как в это время происходит закладка нервной системы. Вдоль первичной полоски формируется нервная пластинка, края которой смыкаются, образуя нервную трубку. Удвоение головного

конца эмбриона на 15—20-й день может привести к развитию определенных лицевых аномалий, в это время возникают такие пороки развития лица, как срединная расщелина губы. На 17—20-й день развития происходит формирование хорды — производного эктодермы. Хорда выполняет роль первичного скелета у эмбриона, в дальнейшем она подвергается регрессии и замещается системой костных позвонков. В течение 4-й недели формируются первичные сегменты (сомиты), из которых развивается скелетная и мышечная системы.

Таким образом, через месяц после оплодотворения из одной яйцеклетки образуются миллионы клеток. Устанавливается система циркуляции между организмом матери и эмбрионом, происходит закладывание и развитие всех основных систем (нервная, мышечная, пищеварительная, скелетная и сердечно-сосудистая). Эмбрион приобретает форму изогнутой трубки и достигает длины 6 мм, он уже изолирован от экстраэмбриональных оболочек. Начинается сердцебиение, хотя сердце еще не сформировано окончательно. Первый месяц развития является решающим в эмбриогенезе и нарушение любого процесса в этот период может привести либо к гибели эмбриона, либо к вредному воздействию на многие системы.

Второй месяц развития

Второй месяц также является критическим в отношении развития пороков, так как в течение этого месяца продолжается формирование всех органических систем из их закладок.

Эмбрион по внешнему виду начинает походить на взрослого организм, формируются лицо, закладки глаз, носа и ушной раковины. В этот период происходит сращение небных отростков, формируются зубы, язык и вкусовые сосочки. При нарушении процесса сращения небных пластинок могут образоваться расщелины губы и неба. Формируются конечности, на которых различаются зачатки пальцев; развиваются хрящевая и мышечная системы. Полушария мозга увеличиваются в объеме, дифференцируется зрительный тракт и образуется связь между сетчаткой глаза и мозга. В это же время происходит формирование и дифференциация желез внутренней секреции: гипофиза, щитовидной и вилочковой желез.

Тело эмбриона делится на отдельные полости. Продолжается развитие сердца, из кишечной трубки формируется пищевод и желудок. Печень начинает производить клетки крови и желчь, хотя последняя еще не утилизируется. Поджелудочная железа начинает продуцировать инсулин. На нижней границе глоточной кишки появляется закладка трахеи и бронхов. В конце этого периода легкие приобретают долевое строение и формируются бронхиолы. К концу 8-й недели почти заканчивается развитие сердца, появляется диафрагма, отделяющая сердце и легкие от кишечника. Формируется окончательная структура почек (мета-

нефрос). Урогенитальный и ректальный протоки разделяются перегородкой, овальная мембрана перфорируется, образуя анальное отверстие. Герминативные клетки перемещаются в область половых складок, где в дальнейшем развиваются яичники или яички, которые начинают опускаться в конце 2-го месяца. Дифференцируются внутренние протоки с сохранением как муллеровых, так и вольфовых каналов, начинается формирование наружных мужских половых органов.

Таким образом, 2-й месяц развития характеризуется интенсивной дифференциацией органов и ростом эмбриона. Его длина увеличивается с 6 до 33 мм, а масса — в 50 раз. В этот период эмбрион крайне чувствителен к действию тератогенных факторов, таких как радиация, лекарственные вещества и вирусы. Нарушения развития в этом периоде приводят к тяжелым последствиям, поскольку все органые системы развиваются одновременно и очень быстро.

Третий месяц развития

С 3-го месяца отдельные системы эмбриона, развивающиеся независимо, начинают взаимодействовать. Устанавливается нервно-мышечная взаимосвязь, обуславливающая активность плода, появляются ответные реакции на раздражение.

На 3-м месяце развивается мочевая система. Почки начинают функционировать и вырабатывают мочу, которая через мочевой пузырь выводится в амниотическую жидкость. Некоторые части мочевой системы плода подвергаются обратному развитию, а другие дают начало половой системе (например, ткань мезонефроса соединяется с вольфовым каналом, играющим роль в развитии женских и мужских половых органов). В конце 3-го месяца дифференцируются наружные половые органы, так что становится возможным определение пола плода. Яички сформированы, но еще не функционируют, развивается предстательная железа. Из женских половых органов в этот период развиты только яичники, а другие органы системы дифференцируются на 4-м месяце.

Конфигурация плода все больше напоминает взрослого организм, нервный канал заполняется нервными клетками. Глаза соединяются с глазными дисками, ушные раковины низко расположены, формируются зубы и происходит окончательное слияние небных пластинок по средней линии. Щитовидная, поджелудочная железы и легкие уже полностью сформированы, желчный пузырь секретирует желчь. Развиваются кости, но кровотока все еще происходит в печени.

Таким образом, к концу 3-го месяца заканчивается формирование основных систем организма и их интеграция. Плод становится относительно устойчив к тератогенам, но он еще не может существовать самостоятельно из-за малых размеров (длина его около 75 мм).

Второй и третий триместры

Характерная черта позднего периода беременности — это быстрый рост плода. Как указывалось, плод в основном уже устойчив к тератогенам и нарушения развития могут возникнуть в органах, еще не окончивших свое развитие (мозг, глаза, половые железы). На лекарственные средства плод в этот период реагирует, как и поворожденный.

ТЕРАТОГЕНЕЗ

Тератогенез — возникновение пороков развития у плода под действием тератогенных агентов. К тератогенам относятся радиация, химические (лекарственные) вещества и инфекционные агенты. Кроме анатомических дефектов, тератогены могут вызывать генные и цитогенетические нарушения, поскольку средовой фактор может быть причиной первичной генной мутации или хромосомной аберрации. Термин «тератоген» следует применять только к тем агентам, которые оказывают вредное воздействие на эмбрион, развивавшийся до этого нормально. Тератоген может вызывать нарушение развития вследствие хромосомной аномалии, генной мутации или механического воздействия, однако точный механизм обычно неизвестен.

Тератогенная активность агента зависит от целого ряда факторов: специфичности лекарственного или инфекционного агента, дозы и времени действия в эмбриогенезе, генотипа матери и плода, а также от сочетания с другими средовыми факторами.

Специфичность агента

Очевидно, тератогенная активность разных факторов неодинакова. Кроме того, они могут быть тератогенными только для определенных видов живых организмов. Однако в пределах данного вида тератоген обычно поражает многие системы. Характер возникающих аномалий зависит от времени действия агента, например, при введении талидомида между 35—37-м днем появляются пороки развития ушных раковин; при введении на 41—44-й день развивается амелия или фокомелия [Knapp et al., 1962].

Доза

На любом этапе эмбриогенеза действие тератогена зависит от его дозы: отсутствие эффекта при минимальной дозе, развитие органоспецифических пороков при средней дозе и гибель эмбриона при высокой дозе. У животных тератоген оказывает свое повреждающее действие, по-видимому, в очень узком интервале доз, обычно от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ от средней дозы (ЛД₅₀), которая убивает материнский организм [Wilson, 1973]. Конечный эффект зависит и от того, на какой стадии развития эмбриона вещество было вве-

дено, т. е. агент может быть тератогенным в данной дозе в одной стадии развития, а в другой стадии тот же эффект достигается при более высоких или, наоборот, низких дозах. Аналогичным образом при одной дозе агент может вызывать летальный, но не тератогенный эффект, в то же время при другой дозе он может оказывать или то, или другое действие. Важным моментом является и способ введения вещества, поскольку некоторые агенты тератогенны только при определенном способе введения, что, вероятно, связано с явлением адсорбции. Так, введение определенной дозы вещества малыми порциями в течение нескольких дней может привести к иному результату, чем при однократном введении той же дозы. Последовательное введение малых доз может индуцировать ферментные системы, разрушающие тератоген, и, следовательно, он вызывает меньшие повреждения, чем при однократном введении всей дозы. И наоборот, последовательное введение лекарства может приводить к повреждению тех клеток, которые катаболизируют данное вещество, что ведет к более серьезным последствиям, чем можно было бы ожидать.

Стадия эмбрионального развития

Период, когда плод подвержен повреждающему действию тератогена, называется критическим. В эмбриогенезе можно выделить три стадии различной чувствительности к тератогенам (рис. 47). Знание процессов дифференциации человеческого эмб-

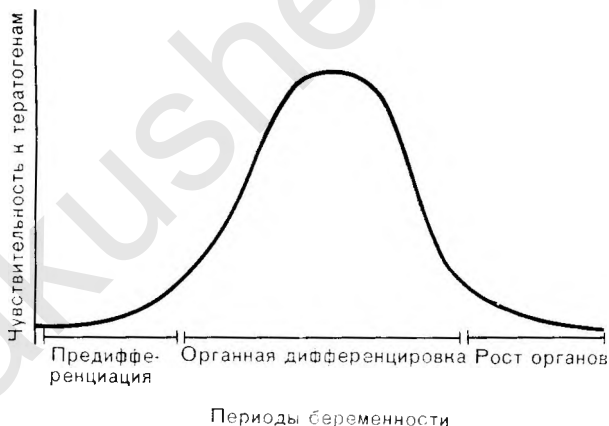


Рис. 47. Чувствительность к воздействию тератогенов в разные периоды эмбриогенеза. Действие тератогена в первые недели эмбриогенеза может приводить к гибели эмбриона, но в случае его выживания дальнейшее развитие может быть нормальным. Вслед за периодом максимальной чувствительности тератоген может влиять на рост плода, не воздействуя на органогенез. Таким образом, аномалии развития могут быть результатом вторичных эффектов (например, сосудистая окклюзия) [по Simpson J. L. Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976, p. 46. Печатается с разрешения].

риона позволяет приблизительно определить чувствительный период для конкретной органической системы, причем эти периоды различны для разных органов. Вообще первые 2 нед развития эмбрион относительно устойчив к действию тератогенов [Wilson, 1973]. Характерной особенностью этого периода является то, что при сильном воздействии тератогена эмбрион может погибнуть, но если он выживает, то, как правило, никаких аномалий развития не возникает. Поскольку на такой ранней стадии развития эмбриональные клетки еще недифференцированы, предполагается, что даже в случае гибели одной или части клеток оставшиеся неповрежденные клетки выполняют их функции, если, конечно, тератоген не вызвал хромосомных или генных аномалий, нарушающих метаболические процессы в клетке.

Процесс формирования органов (органогенез) у человека происходит на 3—8-й неделе, хотя для некоторых систем (мозг, половые железы) период дифференциации наступает позже. В период органогенеза чувствительность к тератогенам максимальная, причем действие их органоспецифично: тератоген может поражать на одной стадии одну органическую систему, а на другой — другую. Время воздействия тератогена определяет не только пороки, но и характерный спектр аномалий. Например, облучение в дозе 1 Гр на 8-й или 11-й день беременности не вызывает развития аномалий у плода, но вызывает их развитие при облучении на 9-й день (глаза, головной и спинной мозг, сердце, дуга аорты и мочевая система) и на 10-й день (глаза, головной мозг и мочевая система) [Wilson, 1954].

После органогенеза (для большинства систем он заканчивается на 4-м месяце) эмбриональное развитие характеризуется главным образом ростом и увеличением размеров органов. В этот период тератоген может вызвать нарушение процессов роста всего эмбриона или его отдельных органов, но обычно не вызывает видимых пороков (за исключением головного мозга и половых желез, развитие которых еще продолжается). Например, введение андрогенов беременной женщине после 12-й недели может привести к гипертрофии клитора у плода женского пола, но не вызовет перемещения отверстия мочеиспускательного канала или сращения губно-мошоночных складок. Лекарственные вещества (например, хлорамфеникол), вредно действующие на новорожденных, таким же образом действуют и на плод в поздней стадии развития. Кроме того, некоторые аномалии могут возникать вторично. Например, избыточный рост интимы артерии приводит к сосудистой окклюзии, что в свою очередь вызывает атрофию дистально расположенного органа.

Генотип

Эффекты действия тератогенов во многом определяются генотипами матери и плода. Так, высокая частота расщелин неба, индуцированных кортизолом, у некоторых гибридных линий мы-

шей, возможно, связана с их генетической предрасположенностью, обуславливающей чувствительность к тератогенному действию кортизола [Fraser, Fainstat, 1951]. Ежедневное введение кортизола на 11—14-й день обуславливает расщелину неба у всего потомства линии A-Jax, у 68% потомства СЗН и только у 12% мышей линии СВА [Fraser, Fainstat, 1951; Kalter, 1965]. Различия в частоте аномалий у разных линий, вероятно, определяются генетической предрасположенностью вида. Известно, что только у 18% женщин, принимавших норэтиндрон в определенной дозе и определенные сроки беременности, рождались девочки с гипертрофией клитора [Jacobson, 1962].

Чувствительность к воздействию тератогенных агентов, вероятно, имеет полигенную природу, а ее различия могут быть объяснены: 1) различиями в способности организма матери абсорбировать или утилизировать тератоген; 2) уровнем проницаемости плаценты; 3) метаболизмом плода. Следует напомнить, что реакция на разные лекарственные вещества разных индивидов различна [Vessel, 1972]. Кривая распределения индивидов по реакции на лекарственное вещество соответствует кривой нормального распределения, что свидетельствует о полигенном наследовании признака. Кроме того, у монозиготных близнецов реакции на лекарственное вещество более сходны по сравнению с дизиготными [Vessel, 1972]. Очевидно, и чувствительность к тератогенам генетически детерминирована. С другой стороны, встречаются лица, необычно чувствительные или необычно устойчивые к определенным лекарственным веществам, что, вероятно, связано с мутациями. В таком случае говорят о фармакогенетическом заболевании, например, недостаточность псевдохолинэстеразы, устойчивость к варфарину, гепарину или нарушение катаболизма (декарбоксилирование) таких препаратов, как гидралазин или изониазид. Если мутация вызывает у плода нарушение инактивации тератогена, то введение тератогена окажет вредное воздействие именно на этот плод, но не на здоровый. Клиническое значение рассмотренного явления заключается в том, что некоторые индивиды (плоды) могут быть крайне чувствительны к определенным тератогенам.

Взаимодействие лекарственных веществ

Одновременное введение двух тератогенов может оказывать иное действие, чем раздельное введение их. У мышей, например, фолевая кислота снижает частоту кортизолиндуцированных пороков [Peer et al., 1958], что, по всей вероятности, связано с активацией ферментных систем, катаболизирующих тератоген, или с насыщением участков связывания. С другой стороны, одно вещество (необязательно лекарственное) может усиливать тератогенное действие другого. Например, бензойная кислота (пищевой консервант) усиливает тератогенное действие ацетилсалициловой кислоты у крыс [Kimmel, Wilson, Schumaker, 1971],

возможно, за счет ингибирования ферментов, разрушения клеток, продуцирующих фермент, или за счет насыщения связывающих участков на белке-переносчике, уменьшающем уровень несвязанного, активного, тератогена.

Другие факторы

Различия в ответ на воздействие тератогена иногда могут быть связаны с другими средовыми факторами или морфологическими особенностями, такими, как масса тела плода и матери, положение плода, особенности маточного кровообращения или режим питания [Kalter, 1965; Kernis, 1971]. Однако, как замечено исследователями, действие этих факторов опосредовано. Например, обратно пропорциональная зависимость между массой тела матери и развитием кортизолиндуцированной расщелины неба у плода обусловлена не массой тела как таковой, а дозой тератогена на единицу массы тела [Kalter, 1965].

Действие тератогена на клетку

Тератогены могут вызывать генные мутации, нерасхождение хромосом или их поломки, истощение или ингибирование предшественников или субстрата, истощение энергетических источников, ингибирование ферментов или изменение внутриклеточной осмолярности вследствие нарушения целостности мембраны [Wilson, 1973]. Морфологические проявления действия тератогена включают гибель клеток из-за нарушения их деления, нарушение межклеточного взаимодействия, миграции клеток или механическое повреждение их.

Независимо от механизма обычно поражается орган с малым числом клеток, так как не достигается определенной «критической» массы, необходимой для начала или продолжения процессов дифференциации [Saxén, 1970]. Некоторые аномалии (полидактилия или сращение губно-мошоночных складок) происходят либо в результате усиленной пролиферации клеток, либо из-за нарушения ограниченной клеточной дегенерации.

Доказательство тератогенности

Получение доказательств тератогенности некоторых веществ у человека сопряжено с определенными трудностями. Во-первых, необходимость большого числа обследуемых для проведения корректного анализа. Во-вторых, часто в распоряжении имеются только ретроспективные данные. В-третьих, сходные врожденные аномалии могут наблюдаться у плодов, которые явно не подвергались воздействию тератогена. В-четвертых, имеет значение генетическая гетерогенность человека.

О возможной тератогенной активности вещества могут свидетельствовать следующие наблюдения.

1. Специфическая аномалия обнаруживается чаще всего при воздействии определенного вещества.

2. Аномалия постоянно связана с воздействием предполагаемого тератогена.

3. Вещество действует на той стадии органогенеза, когда наиболее вероятно развитие данной аномалии.

4. До появления возможного тератогена аномалия встречалась реже (например, фокомелия, связанная с применением талидомида).

5. Воспроизведение аномалии в эксперименте на животных путем введения вещества на определенной стадии органогенеза с экстраполяцией данных на человека (однако отрицательные экспериментальные данные еще не доказывают, что лекарственное вещество безвредно для человека).

Методы наблюдения, а также экспериментальные методы для обнаружения тератогенных агентов обсуждаются в работе Wilson (1973). Здесь достаточно сказать, что нет единого универсального и надежного метода. В частности, нельзя делать заключение о тератогенности вещества только по данным, полученным при изучении одного биологического вида. Чаще всего для тестирования тератогенных свойств вещества используют крыс, поскольку у них уровень спонтанных пороков ниже, чем у мышей и кроликов. К сожалению, крысы более устойчивы, чем человек, к некоторым уже известным тератогенам (талидомид). Следовательно, в идеале необходимо тестировать и приматов. Если же в эксперименте используют крыс и мышей, то предпочтительнее брать инбредные линии.

РАДИАЦИЯ, УЛЬТРАЗВУК И ДРУГИЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

К повреждающим физическим факторам относятся электромагнитное излучение, ультразвук, гипотермия и микроволны, которые могут оказывать тератогенное, мутагенное и канцерогенное действие. Их воздействию человек подвергается в результате: 1) лечебных или диагностических процедур; 2) профессиональных занятий; 3) соответствующих условий среды; 4) несчастных случаев (чаще всего на производстве); 5) во время войны. Биологические изменения могут встретиться как у лиц, непосредственно подвергшихся действию этих факторов, так и у их потомства. Некоторые осложнения (например, лучевая болезнь или спонтанный аборт) проявляются вскоре после действия того или иного фактора, другие, такие как тератогенный эффект, а также временное или постоянное бесплодие, могут проявляться не сразу. Отдаленные эффекты (например, развитие злокачественных опухолей) могут быть обусловлены генетическими или цитогенетическими нарушениями в герминативных и соматических клетках.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Все физические факторы, рассматриваемые в настоящей главе, при определенных условиях вызывают биологические изменения. В каждом конкретном случае для определения повреждающего действия фактора следует учитывать дозу и время его действия, состояние и индивидуальные свойства организма. Например, реакция на них взрослого человека, ребенка и плода различна, кроме того, реакция плода во многом зависит и от стадии внутриутробного развития, на которой происходит воздействие повреждающего фактора. Из экспериментальных данных, полученных на дрозофиле, мышах и других животных, можно видеть, что реакция организма зависит также от возраста, пола, генотипа и физиологического состояния. Для определения конечного эффекта действия физического фактора необходимо было бы знать природу и механизм воздействия, дозу и время ее действия, вид ткани и стадию развития, что, к сожалению, не всегда удается установить. Следовательно, экстраполировать результаты экспериментальных исследований на человека можно с очень большой осторожностью. Очевидно, что даже при отсутствии доказательств разумно ограничить воздействие любого потенциально повреждающего агента на человека. Даже если отсутствуют причины для тревоги, успокаивание не всегда оправдано. Таким образом, в генетическом консультировании существует много сложностей и проблем, не позволяющих давать какой-либо совет, кроме самого общего.

Существуют разные типы излучений: электромагнитные (рентгеновские и ультрафиолетовые лучи), характеризующиеся длиной волны и частотой, а также корпускулярные (α -частицы, нейтроны) (табл. 23) [Hutchinsen, Pollard, 1961; Lea, 1962; Adey, 1981].

Таблица 23. Типы излучений

Тип излучения	Длина волны, нм	Биологическое действие
Неионизирующее		
Электромагнитное		
Короткие волны	10^9	Продуцирует тепло; проникает во внутренние органы и ткани плода
Микроволны	10^5-10^9	Продуцирует тепло; плохо проникает в ткани
Ультрафиолетовые лучи	300—380 (УФ солнечного света), 5—300	Плохо проникает в ткани; действует на определенные молекулы при определенной длине волны; поглощается тканями при длине волны 300 нм, вызывая мутагенное и канцерогенное действие
Ионизирующее		
Электромагнитное		
γ -Лучи	1	Высокая степень проникновения через ткани; эффект зависит от дозы; мутагенное, канцерогенное и тератогенное действие
X-лучи	1	
Корпускулярное		
α Частицы	Положительно заряженные (ядро гелия)	Крайне низкое проникновение через ткани
β -Частицы	Отрицательно заряженные (электроны)	Низкая проникающая способность; излучается радиоизотопами, используемыми в клинике
Нейтроны	Незаряженные	Высокая степень проникновения через ткани

Электромагнитное излучение может быть ионизирующим и неионизирующим. Ионизирующее излучение «вырывает» электроны из их орбит, в результате чего из нейтрального атома образуется пара ионов, затем происходят химические реакции, приводящие в конечном счете к биологическим изменениям. При неионизирующем излучении механизмы биологических изменений иные.

Ультрафиолетовое излучение

Ультрафиолетовое излучение происходит в результате возбуждения атома, при котором электроны переходят на более удаленные орбиты, но без образования ионных пар. Биологическое действие

ультрафиолетовых лучей зависит от длины волны, поскольку поглощение волны изменяется в зависимости от молекулярной структуры облучаемого вещества. Например, поглощение ультрафиолетовых лучей хромосомами зависит как от распределения нуклеиновых кислот, так и от стадии клеточного цикла. В общем ультрафиолетовые лучи длиной менее 300 нм легко поглощаются биологическими объектами. Волны с такой длиной не характерны для солнечного света; длина ультрафиолетовых солнечных волн от 300 до 380 нм. Анализ графиков, демонстрирующих генетические изменения в ответ на ультрафиолетовое облучение, свидетельствует о том, что они соответствуют кривой поглощения лучей нуклеиновыми кислотами с пиком его 256,3 нм [Lea, 1962]. Один из механизмов ультрафиолетового поражения связан с образованием тиминовых димеров, приводящих к перекрестным связям между нитями ДНК, но репарационные механизмы могут уменьшить этот вредный эффект [см. Jagger, 1973]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что ультрафиолетовое излучение вызывает скорее «точечные» мутации, чем структурные аберрации хромосом.

Ультрафиолетовые лучи плохо проникают в ткани, обычно на глубину 10 мкм. Следовательно, они не могут воздействовать на плод или яичники, поэтому их тератогенное или мутагенное действие маловероятно. Однако ультрафиолетовое облучение способствует развитию злокачественных образований кожи [Jablou, 1975]. Этот риск увеличивается у индивидов, чувствительных к ультрафиолетовому облучению, из-за нарушения репарационных систем, например, у лиц с пигментной кератодермой.

Неионизирующее электромагнитное излучение и гипертермия

Волны, по длине большие ультрафиолетовых (микро- или короткие волны), различаются по числу колебаний в секунду [Dalgrymple, 1973; Adey, 1981]. Эти низкоэнергетические волны не вызывают ионизацию [Michaelson, 1969]; основной механизм биологического действия неионизирующего излучения связан с гипертермией.

Как было сказано, прогнозирование биологического действия излучения зависит от многих параметров. Для микро- и коротковолнового излучения важны частота и интенсивность его, а также размеры облучаемого организма. Чем больше частота и короче длина волны, тем меньше ее проникающая способность. Низкочастотные волны могут проникать во внутренние органы и плод. Так, излучение с длиной волны 27,5 мГц может вызывать прогревание тканей у млекопитающих на глубину 10—12 см, а в экспериментальных условиях на животных и повреждение плода [Brent, 1977]. Эти результаты должны настораживать клиницистов в отношении возможной опасности повреждения внутренних органов или плода при низкочастотном излучении.

При частоте ниже 1000 мГц излучение поглощается глубокими тканями (в том числе плодом), тогда как кожные терморепцепторы к этим частотам нечувствительны. Микроволны с частотой более 1000 мГц обладают очень низкой проникающей способностью и, следовательно, минимальным биологическим действием. Так, волны с частотой 2450 мГц (частота большинства микроволновых печей и диатермических приборов) не оказывают заметного термоэффекта на ткани, расположенные на глубине более 3—4 см, и не представляют опасности для развивающегося организма.

При определении возможного биологического действия излучения следует учитывать также его интенсивность, размер и локализацию облучаемой ткани [Sekins, Emery, 1982]. Эффект зависит и от содержания воды в ткани: кожа и мышцы более чувствительны, чем кости, а мочевого пузыря, мозг и яички еще более чувствительны, чем кожа и мышцы. Другим важным фактором является способность тканей рассеивать тепло. Микроволновое облучение вызывает колебание молекул, превращающееся в тепловую энергию, что может приводить к локальному повреждению тканей в отсутствие эффекта рассеивания. Фактически все повреждения, вызванные микро- или коротковолновым излучением, обусловлены гипертермией. Другой механизм биологического повреждения при микроволновом излучении пока неизвестен.

Исследования гипертермии немикроволновой природы в эксперименте на животных показали: 1) эмбриотоксичность особенно в доимплантационный период [Chang, 1957; Fernandez-Cavo, 1958]; 2) физические эффекты в виде теплового удара или перегревания; 3) развитие катаракты при частоте 1000—3000 мГц [Michaelson, 1969]. Избыток тепла не рассеивается при длительном действии низкочастотных волн на развивающийся организм, поскольку у него еще не функционируют основные органы, участвующие в теплообмене (кожа и легкие). Такая «термическая изоляция» характерна для эмбриона и хрусталика глаза, которые окружены жидкой средой, чем объясняется их чувствительность к микроволновым излучениям. Кроме того, беременные относительно нечувствительны к изменениям температуры в матке.

Отсутствуют точные доказательства, что гипертермия сама по себе [Edwards, Wanner, 1977] или микроволновое или низкочастотное излучение опасно для человека [Brent, 1977; Adey, 1981; Michaelson, 1982]. Однако в экспериментах на животных эти агенты вызывают тератогенный эффект. Различия между экспериментальными данными и результатами исследований человека обусловлены, во-первых, малочисленностью подобных работ и, во-вторых, воздействием на человека лучей меньшей проникающей способности (что более вероятно). Облучение человека микроволнами происходит в основном в результате рассеивания их из микроволновых печей с проникающей способностью на 3—4 см. Ранее гипертермия тазовых органов вызывалась при лечении некоторых гинекологических заболеваний, но используемые волны (с частотой

той 2450 мГц), как полагают, не могут вызывать повреждений внутренних органов или плода.

Таким образом, неионизирующая электромагнитная радиация, по всей вероятности, не является тератогенным фактором, во всяком случае при том диапазоне длины волн, с которым имеет дело человек. Однако случаи длительного (более 10 мин) низкочастотного облучения могут быть причиной беспокойства. Всегда следует учитывать вероятность проникновения, время облучения и вид облучаемой ткани, хотя дозу определить трудно. Данные по мутагенному действию микро- или коротковолнового излучения еще не позволяют сделать определенных выводов. Актуальность исследований биологического действия неионизирующего излучения обусловлена тем, что их результаты помогут определить точные оценки риска, необходимые для консультирования.

ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ

Все виды ионизирующей радиации, включающие α -, β -, γ - и рентгеновские лучи, а также протоны и нейтроны [Hutchinson, Pollard, 1961; Lea, 1962], вызывают образование ионных пар. Простые химические реакции могут быть вызваны либо возбуждением, либо ионизацией вещества. Однако возбуждение гораздо менее эффективно, чем ионизация, в отношении биологического действия, например, разложения больших молекул или деструкции клеток. При действии ионизирующего излучения после первичной реакции происходят еще некоторые процессы, включающие вторичную ионизацию, разрыв молекулярных связей, образование свободных радикалов, колебание молекул и выделение тепла.

Как ранее указывалось, все виды ионизирующего излучения оказывают свое действие через ионизацию вещества. Клинические проявления действия ионизирующей радиации главным образом связаны с различной степенью поглощения их тканями. Например, заряженные α -частицы, состоящие из двух протонов и двух нейтронов, обладают способностью к очень короткому пробегу в ткани. Таким образом, α -частицы образуют более плотные скопления ионов, чем та же доза незаряженных частиц либо излучения с большей проникающей способностью, например, рентгеновские лучи. В общем заряженные частицы оказывают меньшее воздействие на биологические объекты из-за их местного действия, хотя это не всегда так. Возникающие при распаде радиоизотопов β -частицы (например, ^{131}I) могут оказывать вредное действие на орган-мишень, но не на другие органы. γ -Лучи, источником которых является радий, имеют короткую длину волны и большую проникающую способность. На клеточном уровне ионизирующее излучение вызывает нарушения межклеточного взаимодействия, гибель клеток, ингибирование митоза, хромосомные aberrации и генные мутации.

Доза — эффект

Доза и мощность радиации являются важными параметрами в определении биологического действия ионизирующего излучения. Доза облучения измеряется в рентгенах — единица стандартного количества ионизации в 1 см^3 воздуха ($1\text{R}=83 \text{ эрг/г}$ воздуха).

Облучению в определенной степени подвергается каждый человек. В США общая средняя доза облучения оценивается в 2 мГй в год [Brent, 1977, 1979; BEIR, 1980]. Из них 1—1,25 мГй приходится на естественный фон и 0,55—1,0 мГй составляют рентгеновские лучи, применяемые по медицинским показаниям. Рассчитано, что к 1990 г. доза облучения по медицинским показаниям в 2—4 раза превысит естественный фон [Gaulden, 1973]. Дозы облучения для различных географических районов, профессий, а также по медицинским показаниям приводятся в BEIR (1980). Доза естественного облучения для плода составляет 0,6 мГй.

Доза, которую получает плод во время облучения матери, зависит от срока беременности (размера плода) и облученной части тела женщины. Например, при холецистографии (облучение верхней части живота) примерная доза облучения плода составляет 0,06 мГй, а при прямом облучении органов таза — 3,5 мГй. Рассеянное облучение, связанное с лечением рака, оценивается с помощью фантомов, предназначенных для определения поглощенной энергии излучения плодом в условиях, имитирующих облучение [Gaulden, Murry, 1980]. Например, рассчитано, что плод получает дозу в 0,09 Гй при лучевом лечении опухоли мозга или односторонней опухоли молочной железы и дозу в 0,2 Гй при лечении рака легких.

Биологическое действие связано (кроме общей дозы) со скоростью поглощения энергии, т. е. с распределением дозы во времени. При фракционировании дозы повреждения бывают меньшими, чем при той же дозе, введенной однократно. Однако в определенных условиях, например при облучении мужских половых желез, фракционированное облучение вызывает большие повреждения, поскольку действует на несколько чувствительных к облучению периодов. Другим важным фактором является вид ткани, поскольку чувствительность к излучению разных тканей различна. Ткани, в которых происходят интенсивные процессы деления клеток, более чувствительны к облучению. Более того, при использовании радиоизотопов для облучения определенных органов-мишеней, концентрация и поглощенная доза изотопа в разных тканях далеко не одинакова, что дает возможность использовать их для лечения опухолевых заболеваний. Так, введенные $5 \text{ мКи } ^{131}\text{I}$ обеспечивает высокую поглощенную дозу (100 Гй) в щитовидной железе при сравнительно малой дозе в других органах (в половых железах 0,01—0,02 Гй) [Gaulden, 1973]; при использовании ^{32}P в дозе 4 мКи костный мозг, печень и селе-

зевка получают 1 Гй, а другие органы — только 0,1 Гй [Witcofski, 1973].

Таким образом, очевидно, что для более правильного консультирования необходимо получить определенную информацию, в частности о виде излучения, пути его «введения», дозе и мощности. Зная это, врач может рассчитать дозу облучения для конкретной ткани. При отсутствии этих данных следует пользоваться таблицами [Brent, 1977; BEIR, 1980; Gaulden, Murry, 1980].

РАННИЕ ЭФФЕКТЫ ОБЛУЧЕНИЯ

Лучевая болезнь (тошнота, рвота, нарушение функции мочевого пузыря или кишечника) развивается при облучении дозой более чем 100 Р. При больших дозах нарушение иммунной системы может вести к разнообразным инфекционным процессам; поражается также нервная система. При облучении в дозе 450 Р погибает 50% больных. Если больной выживает, то наиболее серьезным отдаленным последствием облучения является развитие злокачественных опухолей.

ТЕРАТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ОБЛУЧЕНИЯ

Развивающийся эмбрион особенно чувствителен к действию ионизирующего излучения. Это связано с тем, что рентгеновские лучи угнетают процессы клеточного деления. Другим частым эффектом может быть нарушение процессов дифференциации тканей эмбриона.

Внутренние источники облучения

К внутренним источникам облучения относятся изотопы, обладающие избирательной способностью накопления в разных тканях и длительной излучающей способностью. Радиоизотопы могут повреждать не только ткани-мишени, но и развивающийся плод [Rugh, 1965]. Радиоактивный стронций, плутоний, фосфор, йод и тритий способны проникать через плаценту. Действие радиоизотопов на плод зависит от стадии его развития, способности изотопа проникать через плацентарный барьер, средства к данному виду ткани и типа излучаемой энергии. До последнего времени одним из самых распространенных в медицинской практике изотопов является радиоактивный йод (^{131}I или ^{125}I). Если доза 175 мКи, полученная женщиной до зачатия, не вызывала пороков развития или хромосомных aberrаций у потомства [Einhorn et al., 1972], то введение той же дозы беременной приводит к повреждению щитовидной железы у плода [Sternberg, 1970]. Фактически уже при 5 мКи поглощенная доза в щитовидной железе плода составляет 65 Гй, что достаточно для ее разрушения. В табл. 24 приведены поглощенные дозы для плода и его щитовидной железы относительно количества введенного радио-

Таблица 24. Средняя поглощенная щитовидной железой матери и плода доза радиоактивных изотопов при проведении различных диагностических методов

Радиоизотоп	Метод	Общая доза (в миллирентгенах), приходящаяся на			Доза, при- ходящаяся на щи- товидную железу плода
		мать		мБэр на плод	
		введенная	на одно исследо- вание		мБэр на последо- вание
[¹³¹ I] NaI ¹	Сканирование щи- товидной желе- зы	0,45	27,0	15,0	5000
[¹³¹ I] RISA ¹	Объем плазмы	1,70	17,0	10,0	5000
[¹³¹ I]-олеиновая кислота ¹	Абсорбция липи- дов	0,65	32,5	17,0	5000
[¹³¹ I]-Бенгальская роза ¹	Сканирование функции пече- ни	0,36	36,0	19,0	5000
[¹³¹ I]-Гиппуран	Сканирование функции почек	0,04	0,6	0,3	100
[^{99m} Tc]-Пертехне- тат	Сканирование моз- га	0,01	100,0	—	—
[^{99m} Tc]-Коллоид- ная сера	Сканирование пе- чени	0,015	30,0	—	—
[¹³¹ I] RISA ¹	Плацентография	—	15,0	7,0	4900
Технеций-99m ¹	То же	—	9,0	2,0	10
⁵¹ Cr (число эритро- цитов)	» »	—	4—12	3—4	3—4

¹ В настоящее время эти соединения используются редко и заменяются ¹²³I или ^{99m}TcO₄ (тиреоидный тест). ¹³¹I (при исследовании объема плазмы) и ^{99m}Tc-глюкогептат (при сканировании мозга). [Из: Tabuchi A. Fetal disorders due to ionizing radiation.—Hiroshima, J. Med. Sci., 1977, 13, 125 с изменениями].

изотопа. Щитовидная железа эмбриона способна поглощать йод к 10-й неделе эмбриогенеза, причем активнее, чем материнская [Sternberg, 1970]. В связи с этим введение ¹³¹I беременным в диагностических целях должно проводиться до 6—7-й недели, т. е. прежде, чем произошла дифференциация щитовидной железы. И хотя отсутствуют четкие данные, свидетельствующие в пользу вредного влияния небольших доз йода на плод, следует избегать его введения беременным из-за риска злокачественных опухолей щитовидной железы [BEIR, 1980]. При введении беременной ¹³¹I в дозе порядка 0,4 Гй и более следует рассмотреть вопрос о необходимости прерывания беременности. Вместо йода можно в диагностических целях использовать другой изотоп ^{99m}Tc, излучающий γ-лучи и имеющий короткий период полураспада, так что беременная и плод получат небольшую дозу излучения. Кроме того, ^{99m}Tc быстро выводится из организма (в тече-

ние 24—48 ч), поэтому его можно вводить кормящим матерям.

В экспериментах на животных показано вредное действие целого ряда изотопов. Так, большие дозы радиоактивного стронция или фосфора приводят к гибели эмбрионов [Sikov, Noonan, 1958; Frolen, 1970]. Фосфор, радий и стронций накапливаются в костной ткани плода с 4-го месяца развития, когда начинаются процессы оссификации. Тритий может вызывать внутриутробную аплазию яичников.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что при облучении риск аномального развития плода зависит от вида радиоактивного вещества, пути его введения в организм, дозы и других характеристик, а также срока беременности. Риск будет достаточно высоким, если доза облучения плода превышает 0,1 Гр.

Внешние источники облучения

Внешнее облучение производится как с диагностической, так и с лечебной целью. При лучевой терапии у эмбриона наблюдаются эффекты, подобные тем, которые выявлены в эксперименте: гибель, отставание в росте и пороки развития [Goldstein, Murphy, 1929; Murphy, 1929; Dekaban, 1968; Kučerova, 1970]. К аналогичным последствиям привело облучение беременных (доза 0,1—0,19 Гр) при взрыве атомной бомбы в Хиросиме [BEIR, 1980]. При дозах менее 0,1 Гр эффекты не столь очевидны [Oppenheim, Griem, Meier, 1975; Neumeister, 1976; Granroth, 1979; Gaulden, Murry, 1980]. На мышах показано, что крупные пороки развиваются при облучении дозой 25 Р и более, особенно в период органогенеза [Russell, 1957], что соответствует 3—6-й неделе беременности у человека. При непрямом облучении плода, например лучевая терапия грудной клетки с защитой других частей тела, не отмечается тератогенного действия. Основную опасность представляет облучение всего материнского организма или облучение матки (плода). Однако в этом случае повреждения зависят от типа и дозы облучения, которые не всегда удается оценить, особенно при ретроспективном анализе. Тем не менее основные принципы консультирования могут быть разработаны на основе экспериментальных данных [United Nations, 1977; BEIR, 1980].

Облучение ионизирующим излучением в высоких дозах на доимплантационной или ранней стадии имплантации у мышей и крыс приводит к гибели эмбриона, возможно, вследствие летальных хромосомных aberrаций, нарушающих процессы клеточного деления. Если же эмбрион сохранит жизнеспособность, то дальнейшее развитие протекает нормально, так как функции погибших клеток могут выполнять другие клетки до периода дифференциации. Такая реакция у человека по принципу «все или ничего» возможна только при низких дозах (менее 0,1 Гр) и продолжается в течение 10—14 дней после овуляции.

На любой последующей стадии облучение плода в дозе 100 Р и более приводит к задержке развития и порокам. При этом об-

лучение на ранней стадии органогенеза вызывает более выраженное отставание развития к моменту рождения; однако чем позже происходит облучение плода, тем менее вероятна постнатальная компенсация внутриутробной задержки развития. Центральная нервная система особенно чувствительна на всех стадиях эмбриогенеза и основными последствиями облучения в дозе более 25 Р являются микроцефалия и умственная отсталость [Brent, 1977; BEIR, 1980]. Число детей, родившихся с микроцефалией и умственной отсталостью, зависит от полученной дозы облучения. Изучение связи дозы облучения матери и частоты микроцефалии и умственной отсталости у детей было проведено после атомного взрыва в Хиросиме. Оказалось, что 25% детей, родившихся у матерей, получивших по крайней мере 25 Р нейтронного излучения (поглощенная доза для плода 0,35) и γ -лучей (0,053 Гр), были поражены. Даже облучение в дозе 10—19 Р привело к значительной частоте микроцефалии (17%), хотя глубокое отставание не было связано с облучением матери в дозе менее 50 Р. Облучение только γ -лучами в дозе менее 150 Р не оказывало вредного воздействия [Yamazaki, Wright, Wright, 1954; Miller, 1956, 1969, 1970; Wood, Johnson, Omori, 1967; Wood et al., 1967a, b]. Случаи задержки роста наблюдали также у лиц, подвергшихся облучению *in utero* во время атомного взрыва. Несмотря на недостаток данных, следует учитывать возможность развития катаракты при облучении высокими дозами (более 1 Гр) на 4-й неделе развития [Brent, 1977].

Интересно, что пороки развития других систем, кроме нервной, наблюдаются далеко не всегда. Из этого следует, что резонно исключить тератогенное действие облучения в том случае, если ЦНС развита нормально, несмотря на аномалии других систем. Однако в результате экспериментов на животных удалось установить связь между развитием специфических аномалий и моментом облучения в период беременности [Russell, 1957]. Эти изменения высоко воспроизводимы. Так, облучение мышинных эмбрионов на 7-й, 8-й и 9-й дни в дозе 200 Р приводит к развитию расщелин неба [Rugh, 1961].

Одним из возможных объяснений разногласий в результатах, полученных при обследовании человека и в эксперименте, является то обстоятельство, что у человека чувствительный период ЦНС гораздо продолжительнее, чем других органов и систем плода.

Для клиницистов важно знать, что отсутствуют четкие доказательства развития пороков у плода при воздействии дозы менее 5 Р [Oppenheim, Grimm, Meier, 1974] и, следовательно, доза 0,05 Гр и менее может рассматриваться как безвредная. Американская академия радиологов (1975) предлагает считать дозу излучения 10 Р уровнем, выше которого можно уже считать поражение плода. Невозможно, однако, определить пороговую дозу облучения, ниже которой гарантируется абсолютная безвредность. Из немногочисленных данных можно предположить, что облуче-

ние в дозе 25 Р и более связано с заметным риском развития аномалий у плода. Вредное воздействие облучения в дозе 5 Р не доказано, хотя это может быть связано с тем, что изменения мало заметны для непосредственного выявления (незначительное снижение IQ или укорочение продолжительности жизни). Однако возможно, что вредный эффект облучения в дозе 5 Р и менее все же есть, но статистически не доказан. Риск при облучении в интервале доз 5—25 Р трудно оценить. Произвольно выбрана пороговая доза 0,10 Гр, но для точного определения предельно допустимого уровня облучения плода необходимо дальнейшее накопление данных [Brent, 1979].

При консультировании по поводу прогноза в отношении потомства в результате облучения следует учитывать и другие факторы. Например, чем в более поздние сроки беременности произошло облучение, тем более устойчив плод и тем большая доза необходима для того, чтобы вызвать нарушение его развития [Brent, 1977]. Кроме того, фракционированное облучение приводит к меньшим повреждениям, чем однократное облучение той же дозой; исключение составляют половые клетки, для которых более опасно продолжительное или фракционированное облучение. Определенную роль играет индивидуальная чувствительность, в связи с чем облучение одинаковой дозой на одной и той же стадии развития не вызывает повреждений у одних плодов, но опасно для других.

НЕПРЯМЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ОБЛУЧЕНИЯ

Генные мутации

Результатом облучения взрослых могут быть различные изменения в наследственном материале. Müller в 1927 г., а позднее и другие исследователи показали, что ионизирующее излучение вызывает мутации у всех видов растений и животных [Woolf, 1961]. Под действием радиации у мышей появляются мутации, обуславливающие изменения цвета шерсти [Russell, Major, 1957; Russell, 1978]. Selby (1979) удалось показать, что фракционированное облучение (100 Р+500 Р) сперматогониев γ -лучами вызывает доминантные скелетные мутации у мышей. В результате действия ионизирующей радиации могут появляться рецессивные летали и реципрокные транслокации. В общем для действия ионизирующей радиации характерны следующие закономерности: 1) число мутаций пропорционально дозе облучения; 2) отсутствие порога, ниже которого ионизирующее излучение не оказывало бы повреждающего действия; 3) фракционированное облучение ведет к меньшим лучевым поражениям, чем однократное облучение в той же дозе; 4) индуцированные мутации не отличаются от спонтанных. По-видимому, те же принципы характерны в отношении человека, но мутагенное действие радиации на него изучать труднее по сравнению с изучением ее тератогенного и

канцерогенного действия, поскольку генетические нарушения проявляются только в следующем поколении. Кроме того, исследование осложняется в результате возможного мутагенного действия других факторов внешней среды.

Мутации могут появиться как в половых клетках взрослого организма и эмбрионов, так и в других клетках (соматические мутации). Более того, предполагается, что соматические мутации могут вызывать нарушение эмбриогенеза, а также участвовать в онкогенезе. В пределах доз, не вызывающих гибель организма или стерильность, между числом мутаций и дозой облучения отмечается простая линейная зависимость, согласно которой даже низкие дозы, хотя и нечасто, могут вызывать мутации, так что пороговой дозы, по видимому, не существует. Однако практически очень низкие дозы не увеличивают число спонтанных мутаций. В большинстве случаев мутации рецессивны, поэтому они обычно не проявляются в первом поколении после облучения. Они вообще могут не проявиться, поскольку многие мутации элиминируются. Мутация сохранится в том случае, если она: 1) не приведет к гибели клетки; 2) будет включена в гамету (вероятность чего приближается к 0, особенно в мужских гаметах); 3) рецессивна, то фенотипически проявится только при соединении с таким же аллелем. Судьба такой мутации почти не отличается от уже существующей. Увеличение гомозиготности популяции может и не приводить к заметному изменению генных частот. В конечном счете новое равновесие генных частот будет возможно только в случае действия отбора. К тому же фракционированное облучение приводит к меньшим последствиям, чем однократное облучение той же дозой, что предполагает существование репарационных механизмов.

Хромосомные нарушения

Результаты исследований, проведенных на животных, свидетельствуют о том, что ионизирующая радиация вызывает хромосомные aberrации [Lea, 1962; Bloom, 1972]. У человека появление цитогенетических нарушений было показано *in vitro* после облучения дозой 3 Р. Эта доза вызывает развитие мозаицизма по крайней мере у эмбрионов крыс [Soukup, Takacs, Warkany, 1965] и у человека [Lejeune et al., 1964]. Степень фенотипических проявлений мозаицизма зависит от распределения разных линий клеток в тканях и соотношения нормальных и аномальных клеток.

Сходные типы мозаицизма были обнаружены у фенотипически нормальных индивидов; таким образом, индуцированный мозаицизм не всегда оказывает вредное влияние.

Частота структурных aberrаций, индуцированных разными типами излучений у взрослых, служит в качестве параметра радиационной дозиметрии. В частности, надежным показателем дозы облучения является частота дисцентрических (рис. 48)



Рис. 48. Участок метафазной пластинки. Стрелками указаны дидцентрические хромосомы (лимфоциты, окраска красителем Гимзы). В левом нижнем углу крестообразная фигура, образованная хромосомами.

и кольцевых хромосом в лимфоцитах периферической крови [Lloyd, Dolphin, 1977]. Иногда хромосомные aberrации обнаруживались у плодов, облученных только с диагностической целью [Gaulden, Muggu, 1980], хотя в других аналогичных исследованиях данный эффект не обнаружен [Sato, 1966].

Частые хромосомные aberrации, такие как делеции, обнаруживают линейную зависимость от дозы, что сходно с индуцированными генными мутациями, и, по-видимому, в этом случае также отсутствует пороговый уровень. И действительно, делеции выявлялись при дозе облучения 0,025 Гр [Gaulden, Read, 1978]. При других видах aberrаций (транслокации, дидцентрические хромосомы) необходимы две точки разрыва. Частоты этих видов aberrаций обнаруживают экспоненциальную зависимость от дозы,

и для их появления требуется два и больше «ударов». Фракционированное облучение вызывает меньшие повреждения, чем однократное облучение той же дозой, что косвенно подтверждает существование репарационных механизмов.

Несмотря на увеличение частоты количественных (анеуплоидии) и структурных aberrаций после ионизирующего облучения, конкретные рекомендации для консультирования отсутствуют. Как известно, на конечный эффект действия излучения влияют многие факторы: доза, мощность, вид излучения, стадия клеточного цикла, температура, интенсивность метаболизма, концентрация кислорода. Кроме того, биологическое значение структурных аномалий зависит от характера аномалии (увеличение или потеря наследственного материала) и влияния ее на жизнеспособность клеток. У мышей структурные aberrации в герминативных клетках появляются при облучении дозой в 5 Р; частота aberrаций при облучении дозой 1 Р очень низкая. Более того, чтобы эффект aberrации был очевиден, необходима не только передача ее зиготе, но и возможность развития организма до периода клинического проявления aberrации. Таким образом, многие нарушения остаются невыявленными [Ford et al., 1969]. Относительно человека таких исследований очень мало, однако в некоторых работах показано, что при облучении сперматогонов 80 Р частота реципрокных транслокаций в ткани яичек составляет 3—5% [Brewen et al., 1973; Brewen, Preston, 1975]. С осторожностью экстраполируя эти результаты на женский организм, можно предположить, что облучение ооцитов и овогониев с биологической точки зрения менее опасно, чем сперматогонов или сперматозоидов, поскольку мейотические и постмейотические стадии у женщин относительно короткие по сравнению со всем циклом гаметогенеза.

В некоторых клинических исследованиях выявлен повышенный риск анеуплоидии, особенно трисомий, у потомства матерей, облученных с диагностической целью [Uchida, Holunga, Lawler, 1968; Alberman et al., 1972]. Доза, удваивающая риск трисомий, составляет 2 Р. Однако в ретроспективных исследованиях, несмотря на правильно подобранный контроль, возможны непредвиденные отклонения. В этой связи следует напомнить, что у потомства матерей, оказавшихся в зоне действия атомного взрыва, не обнаружено увеличения частоты анеуплоидий [Neel, 1963]. Различные результаты могут быть обусловлены и внутренними факторами, например, влиянием генотипа. Например, линия мышей с высокой спонтанной частотой анеуплоидий по иному реагирует на облучение, чем линия мышей с низкой частотой анеуплоидий. Очевидно, при отсутствии определенного заключения о влиянии радиации рекомендовать женщинам, облученным только с диагностической целью, пренатальную диагностику следует с осторожностью, за исключением таких ситуаций, как, например, терапевтическая рентгенотерапия при болезни Ходжкина [Simpson, 1980c].

Влияние облучения на способность к зачатию

Как известно, радиационное облучение может быть причиной бесплодия. Однако дозы, приводящие к этому, различны для разных видов, пола и периодов жизни. У крыс облучение дозой 100 Р вызывает повреждение ткани яичек с уменьшением их размеров, а в 3% случаев развивается стерильность [Brent, 1960]: полная стерилизация у новорожденных крыс наступает при облучении дозой 300 Р. У свиньи, козы и мыши наибольшему воздействию ионизирующих лучей подвержен плод. Вместе с тем для стерилизации плода требуются более высокие дозы, чем для появления других нарушений, например, микроцефалии. Внутритрубочное облучение плодов крыс приводит к истощению овоцитов. Самки мышей теряют способность к репродукции при облучении дозой 100 Р, а макак резусов — только при 2000 Р.

Данные о влиянии облучения на способность к деторождению у человека очень малочисленны, за исключением наблюдений за жителями Хиросимы и Нагасаки, у которых не обнаружено явного снижения ее [Blot, Sawada, 1972]. Дозы, получаемые ребенком в результате флуороскопических исследований (от 1 до 5 Р), также не снижают этой способности человека [Mondorf, Faber, 1968]. По-видимому, стойкое бесплодие может наступить только в результате прямого облучения половых желез высокими дозами, используемыми с лечебными целями либо случайно. Интересно, что неоднократное фракционированное облучение вызывает большие повреждения, чем однократное: полная стерилизация при однократном облучении достигается в случае использования дозы 20 Гй, а при фракционированном облучении достаточно 2 Гй [American College of Radiology, 1975]. Более низкие дозы вызывают временные нарушения половой функции. Чувствительность половых клеток к облучению зависит также от стадии их развития [Clemendson, Nelson, 1961; Rugh, 1961; BEIR, 1980]. Наиболее чувствительными к излучению являются сперматогонии типа В, а наиболее устойчивыми — сперматиды. При этом однократное облучение в устойчивой стадии развития клеток может не вызвать их повреждения вообще, в то же время продолжительное или многократное облучение той же дозой приводит к истощению всех стволовых клеток. Величина дозы, приводящей к бесплодию, зависит и от возраста: у молодых женщин она составляет 20 Гй, а у женщин перед менопаузой — 2 Гй [Американский колледж радиологии, 1975]. Минимальная пороговая доза для женских половых желез составляет 20—30 Гй, а для яичек — 10 Гй.

После облучения дозой, приводящей к бесплодию, у мужчин происходят следующие изменения: 1) прекращение сперматогенеза, уменьшение размеров яичек; 2) персистенция уже созревших к моменту облучения сперматозоидов, которые могут нести в себе генные или хромосомные аномалии; 3) полная азооспермия через 3—6 нед. Для женщин характерны остановка созревания

новых граафовых пузырьков и прекращение менструаций через 4—8 нед после облучения.

Относительно немого известно о риске передачи генной мутации или хромосомной аберрации в случае неполной стерилизации у человека [Searle, 1975]. Считается, что женщины, подвергшиеся облучению органов малого таза, должны воздержаться от зачатия в течение нескольких месяцев [Brent, 1979]; срок воздержания для облученных мужчин составляет не менее года [Американский колледж по радиологии, 1975]. Поскольку эксперименты на животных свидетельствуют о повышении мутационного уровня в постгонадальных клетках по сравнению с гонадными, данные рекомендации могут уменьшить частоту мутаций или хромосомных аберраций у потомков облученных индивидов.

Предрасположенность к развитию злокачественных опухолей

Последствием облучения даже небольшими дозами может быть развитие злокачественных опухолей [United Nations, 1977; BEIR, 1980]. У японцев, пострадавших в результате атомного взрыва, значительно повышена частота лейкомии и других форм рака. Например, у облученных детей в возрасте 10 лет частота лейкомии увеличилась в 6 раз [Brent, 1977]. Повышение частоты других злокачественных образований (особенно легких, молочных желез и желудка) становится очевидным по мере достижения людьми, подвергшимся облучению, возраста начала этих форм рака [Jablón, 1975; Schull, 1980]. Повышенный риск лейкомии отмечен и у детей, подвергшихся лучевому лечению [Kitabatake, 1966; Simpson, Hemplemann, Fuller, 1955], а некоторые исследователи отметили повышение риска лейкомии при облучении плода. Так, доза 1—2 Р увеличивает эту частоту вдвое [Stewart, Webb, Hewett, 1958; MacMahon, 1962; Stewart, 1973; Brent, 1979]. Однако абсолютный риск, по всей вероятности, невысок; более того, есть данные, позволяющие усомниться в истинности этой ассоциации: повышенная частота лейкомии у необлученных сиблингов пробандов [Stewart, 1973], отсутствие повышения частоты лейкомии у детей, *in utero* подвергшихся действию атомной бомбы [Burrow, Hamilton, Hrubec, 1965; Kato, 1974; Schull, 1980]. По мнению Oppenheim, Griem, Meier (1975), некоторые клинические состояния, требующие лучевого лечения, сами по себе predisполагают к развитию лейкомии. Таким образом, поскольку риск вредного воздействия лучей невысок, рентгенологическое обследование беременных с целью ведения родов не противопоказано.

Повышенная частота рака зарегистрирована у лиц, подвергающихся ионизирующему излучению на производстве, и облученных по медицинским показаниям больных: смертность от лейкомии, рака желудка, гортани, поджелудочной железы и бронхов у облученных больных со спондилитом в 10 раз превышает ожидаемую частоту; повышенная частота карцином щитовидной же-

лезы и опухолей слюнных желез обнаружена у детей после облучения вилочковой железы; у шахтеров, вдыхающих воздух, содержащий радон, повышен риск развития рака легких. Примером канцерогенного эффекта внутреннего излучения является развитие рака печени у лиц, которым проводилось сканирование печени с применением торафраста [Jablon, 1975]. В заключение можно сказать, что действие ионизирующего излучения (внешнее и внутреннее) повышает вероятность развития злокачественных опухолей. Еще нет единого мнения о степени риска, связанного с острым или хроническим облучением низкого уровня [BEIR, 1980]. Оценки риска смертности от рака при облучении организма в дозе 0,1 Гй варьируют от 0,5 до 1,4% от спонтанного уровня [BEIR, 1980].

УЛЬТРАЗВУК

Повреждающее действие ультразвука обусловлено опосредованным действием его (повышение температуры, образование полостей) и прямыми эффектами [Baker, Dalrymple, 1978]. Температурные эффекты обсуждались в разделе, посвященном неионизирующей электромагнитной радиации и гипертермии. Термическая реакция ультразвука зависит не только от его параметров, но также от среды и тепловых свойств ткани. Изменения температуры на 10°C в секунду вызываются сильным действием фокусированного луча на малую площадь ткани [Hill, 1968]. Образование полостей как результат механического резонанса в клетках, при котором происходит разрушение субклеточных структур, может встретиться и при действии ультразвука. Прямое действие ультразвука связано с образованием свободных радикалов, как при ионизирующей радиации. Однако эти повреждения наблюдаются только при действии ультразвука высокой частоты, который не используется в клинике (от 900 кГц до 6 мГц).

Таким образом, при определенных условиях и определенных дозах ультразвук может оказывать повреждающее действие, но для врачей наибольшее значение имеет проблема о возможном вредном действии низкоамплитудного ультразвука, применяемого в диагностических целях. К счастью, серьезных последствий ультразвуковой диагностики не обнаружено, хотя авторы не располагают эпидемиологическими данными [Baker, Dalrymple, 1978; Scheidt, Stanely, Bryla, 1978; Elias, Simpson, 1980] и поэтому не могут сделать окончательного вывода. В опытах на крысах показано, что после ультразвукового воздействия (0,5—6,9 мГц на 25—50 см²) у животных наблюдали спинальную парализацию и геморрагии. Самые низкие частоты вызывали более выраженные эффекты. Более того, некоторые системы оказались не способны к саморепарации. Следовательно, повторные воздействия ультразвуком могли бы приводить к аккумуляции доз, оказывающих вредное воздействие. Вопрос о повреждении хромосом при действии ультразвука еще недостаточно ясен.

Резюмируя сказанное, можно считать, что ультразвук, применяемый в диагностических целях, безопасен [Baker, Dalrymple, 1978; Scheidt, Stanely, Bryla, 1978; Elias, Simpson, 1980], но для подтверждения этого необходимо проведение крупных проспективных исследований.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Актуальность изучения биологических последствий, обусловленных радиацией и другими физическими факторами, не вызывает сомнений, поскольку при определенных условиях эти факторы могут вызывать патологические изменения. Среди всех факторов наибольшее значение имеет ионизирующее излучение. Непосредственным последствием облучения, случайного или используемого с лечебной целью, может быть лучевая болезнь, затем может развиваться временное или стойкое бесплодие. Если бесплодие не развивается, встает вопрос о риске рождения больного ребенка, об отдаленных последствиях облучения. Авторы, к сожалению, не располагают данными о точном значении риска, но на основании результатов экспериментов и наблюдений за подвергшимися действию атомного взрыва величина риска невысока. Для исключения индуцированных хромосомных aberrаций у плода можно провести пренатальную диагностику, но этот метод не выявляет генных мутаций. Доминантные летали могут привести к спонтанным абортam, в то же время рецессивные летали могут проявиться только в будущих поколениях. Несколько уменьшает риск передачи аномальных гамет воздержание от зачатия в течение определенного срока. Из-за возможности канцерогенного действия ионизирующей радиации облученных больших следует подвергать регулярным медицинским осмотрам.

Облучение небезопасно и для плода, поэтому на основании имеющихся данных при дозе 0,1 Гр следует рассмотреть вопрос о необходимости прерывания беременности, конечно, с учетом ее срока. При облучении на доимплантационной или ранней имплантационной стадии возможен спонтанный аборт, но если беременность сохранится, риск рождения ребенка с пороками или отставанием в развитии не превышает общепопуляционного. Отмечены случаи малигнизации у лиц, облученных *in utero*, но хотя величина риска не определена, она, по-видимому, невысока. Прогноз последствий радиоизотопного облучения должен определяться в каждом конкретном случае с учетом дозы, органа-мишени и стадии эмбриогенеза. Как правило, при лучевой терапии радиоизотопами риск поражения плода высокий, а при введении в организм изотопов с диагностической целью он минимален.

Другие виды излучений (ультрафиолетовые лучи, микроволны), а также ультразвук менее опасны для плода. Однако каждый случай их воздействия требует специального рассмотрения и не следует забывать о риске развития кожных злокачественных заболеваний при действии ультрафиолетовых лучей.

ВИРУСНЫЕ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Действием инфекционных агентов обусловлено примерно 4—9% случаев умственной отсталости у детей, приводящей к инвалидизации. При обследовании, проведенном в соответствии с совместной программой перинатальных исследований, из 58 828 беременных инфекционные заболевания выявлены у 8180 (13,9%): вирусные инфекции у 3401 женщины (5,8%), бактериальные у 4539 (7,7%), грибковые заболевания у 102 (0,2%), паразитарные у 138 (0,2%). Гриппом были больны 1400 женщин (2,4%), герпесом — 900 (1,5%), вирусным гастроэнтеритом — 350 (0,6%). В то же время в другом проспективном обследовании 23 000 беременных у 25% из них был обнаружен высокий титр антител по крайней мере к 1 из 10 тестируемых вирусных антигенов [Sever, 1968].

Различия между результатами приведенных исследований свидетельствуют о том, что материнская инфекция часто остается недодиагностированной.

В связи с этим истинная частота внутриутробных инфекций может быть определена только с помощью серологических методов.

Применение этих методов помогло выявить частоту заболевания цитомегалией примерно от 1:400 [Alford, 1971] до 1:150 беременностей [Desmonds, Couvreur, 1974], краснухой 1:950 [Alford, 1971], герпесом простым 1:4000 [Hanshaw, 1973], сифилисом от 1:1250 [Alford, 1971] до 1:300, токсоплазмозом от 1:700 [Alford, 1971] до 1:400 [Desmonds, Couvreur, 1974].

У плода развитие иммунной системы начинается в I триместре беременности, и инфекционные воздействия *in utero* в это время вызывают повышенное образование IgM. В связи с этим у новорожденных с внутриутробной инфекцией увеличен уровень сывороточного IgM в течение всего неонатального периода. Очевидно, что определение уровня IgM в пуповинной крови может быть ценным скринирующим методом выявления вирусов краснухи, цитомегалии, герпеса, сифилиса и токсоплазмоза. Если уровень IgM выше 20 мг/мл, можно думать о внутриутробной инфекции. Дальнейшая диагностика конкретных заболеваний осуществляется с помощью специфических тестов флуоресцирующих антител.

Помимо описанного способа, инфекция диагностируется и в результате непосредственного выделения инфекционного агента из организма ребенка, а также наблюдения за титром IgM антител в неонатальном периоде.

ВИРУСЫ

Механизм действия

Действие вирусов зависит от: 1) их влияния на процессы органогенеза; 2) стадии эмбрионального развития; 3) органа-мишени; 4) продолжительности воздействия вируса. Патогенетический механизм, вероятно, связан с гибелью клеток.

Для репродукции вируса необходимо проникновение его в клетку хозяина и использование генома клетки для синтеза компонентов вируса с помощью процессов транскрипции и трансляции. Затем происходит сборка целых вирусных частиц и высвобождение их из клетки, что часто сопровождается гибелью клеток. Вирусы, как известно, могут вызывать хромосомные нарушения, в частности поломки, но их значение еще неясно. Некоторые вирусы (например, краснухи) могут угнетать митоз [Plotkin, Boué, Boué, 1965], что может являться причиной нарушения процессов клеточного роста и созревания, а в конечном итоге причиной недостаточного развития органов. К факторам, повышающим чувствительность плода к определенным вирусам, относятся, во-первых, снижение продукции антител у плода, что способствует диссеминации вируса, и, во-вторых, интенсивное деление клеток плода, что создает благоприятные условия для размножения вирусных частиц. В настоящее время известно, что такие вирусы, как вирусы краснухи, цитомегалии и ветряной оспы, вызывают развитие пороков у человека. Что касается других вирусов, то еще недостаточно данных для утверждения причинной связи их с пороками развития.

Краснуха

Еще Gregg (1941) сообщил, что при краснухе в ранние сроки беременности у плода часто появляются пороки развития различных систем (органы слуха и зрения, сердце, мозг). Кроме того, при заболевании краснухой наблюдаются невынашивание беременности и случаи мертворождения.

Значение инфекции для беременности оценивается по-разному. По результатам первых ретроспективных исследований частота врожденных пороков у живорожденных, подвергшихся действию вируса краснухи внутриутробно, колеблется от 50 до 90% [Swan et al., 1943; Ayccock, Ingalls, 1946; Wesselhoft, 1947; Swan, 1949], однако эта оценка завышена, что характерно именно для ретроспективного анализа. При проспективном исследовании [Sällomi, 1966] было показано, что максимальный риск развития аномалий у плода существует в первые 4 нед беременности и составляет 61%, на 5—8-й неделе риск составляет 26%, а на 9—12-й неделе только 8%. В свою очередь эти значения риска, по-видимому, занижены, поскольку некоторые аномалии, вызванные вирусом краснухи, диагностируются не сразу после рождения

(например, глухота). В исследовании Jackson и Fisch (1958) показано, что при действии этого вируса в первые 16 нед беременности у 30% детей наблюдалась глухота; при этом в $\frac{2}{3}$ случаев потеря слуха диагностировалась у ребенка только в возрасте после 4 лет. Действие вируса во II триместре беременности также вызывает глухоту у детей [Forrest, Menser, 1975]. Недавно было показано, что внутриутробное поражение вирусом краснухи может быть причиной раннего сахарного диабета [Menser, Forrest, Bransby, 1978], а примерно 16—18% беременностей, осложненных краснухой, заканчиваются спонтанными абортами или мертворождением [Warkany, Kalter, 1961; Siegel, Fuerst, Peress, 1966].

Патологическая физиология

Содержащий РНК вирус краснухи попадает в эмбрион гематогенным путем через плаценту и персистирует в организме плода вплоть до периода родов и даже в течение многих месяцев после рождения ребенка [Alford, Neva, Weller, 1964]. Повреждающее действие вируса связано с нарушением процессов клеточного деления или деструкцией клеток, в результате чего происходит внутриутробное отставание в развитии [Singer et al., 1967]. В некоторых исследованиях обнаружены хромосомные поломки как в клетках плода [Nusbacher, Hirschhorn, Cooper, 1967; Heggie, 1977], так и в культуре ткани [Plotkin, Boué, Boué, 1965].

Клинические проявления

Мать. Вирус краснухи передается при контакте с больным человеком; инкубационный период составляет 10—18 дней. Уже на 4-й день после попадания вируса в организм человек выделяет его через воздушно-носные пути и сам становится источником инфекции. Заболевание может протекать относительно легко и характеризуется недомоганием, насморком, небольшим повышением температуры, увеличением затылочных и заднешеечных лимфатических узлов, воспалением слизистой оболочки глаз. Затем на лице, туловище и руках появляются папулезные высыпания; по срокам это соответствует 10—14 дням после заражения и продолжается 2—3 дня. К более серьезным проявлениям относятся тромбоцитопения, артралгия, артриты и энцефалит, но они встречаются довольно редко. Соотношение бессимптомных форм краснухи к клинически выраженным формам у взрослых женщин составляет 1 : 1 [Alford, Stagno, Reynolds, 1974].

Новорожденный. В результате вирусного поражения плода развиваются пороки органов зрения, слуха, сердца, а также могут развиваться энцефалит, пневмония, миокардит, гепатит, тромбоцитопеническая пурпура и поражение костей. Прогноз при тромбоцитопении неблагоприятный: у детей отмечаются дефицит массы тела и различные осложнения, которые в $\frac{1}{3}$ случаев приводят к смерти в течение первого года жизни [Cooper, Ziring, Ockerse, 1969].

Почти в 50% случаев при внутриутробном инфицировании вирусом краснухи наблюдается микроцефалия, дети отстают в умственном развитии; 10% детей нуждаются в помещении их в инвалидные дома, а 30% не осваивают программу 1-го класса школы. Энцефалиты при краснухе, которые могут быть переходящими, нередко сопровождаются неврологическими расстройствами (судороги); отмечается нарушение речевого и моторного развития, отставание в росте.

Более чем в половине случаев встречается разнообразная глазная патология: ретинопатия, ядерная катаракта, глаукома, микрофтальмия и миопия. Ретинопатия обычно доброкачественная, непрогрессирующая и характеризуется нарушением пигментной гомогенности. Катаракта развивается в большинстве случаев на первом году жизни, хотя при рождении хрусталик нормальный. В $\frac{2}{3}$ случаев поражение бывает двусторонним.

Потеря слуха, трудно диагностируемая при рождении, встречается в 30—50% случаев и связана с дегенеративными и атрофическими изменениями во внутреннем ухе. Глухота бывает односторонней или двусторонней, а в некоторых случаях, когда заражение беременной произошло после I триместра, бывает единственным врожденным дефектом у ребенка. Иногда врожденное состояние усугубляется хроническим отитом.

При внутриутробном заражении плода краснухой чаще поражаются крупные сосуды, чем сердце. Из пороков сердца в большинстве случаев встречаются открытый артериальный проток и стеноз устья легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки, а также стенозы аортального и легочного клапанов.

Нередко встречается нарушение хрящобразования длинных трубчатых костей, особенно дистальной части бедренной кости и проксимальной части большеберцовой кости [Cooper, Ziring, Ockerse, 1969; Heggie, 1977].

Диагностика

Мать. В типичных случаях диагноз может быть поставлен на основании клинической симптоматики, но нередко заболевание протекает бессимптомно и остается недиагностированным. В сомнительных случаях следует немедленно определить титр антител, задерживающих гемагглютинацию (HI), и повторить анализ через 2—3 нед. Титр ниже 1:8 свидетельствует об отсутствии краснухи, а 4-кратное и более увеличение титра антител через 2—3 нед после заражения указывает на заражение ею. Для избежания ошибок измерения титры необходимо определять в двух пробах параллельно. Уровень HI-антител достигает максимальной величины на 6—12-й день. Таким образом, если беременная впервые обследуется в период высыпания, титр антител уже может быть повышен и его повышение будет не замечено. Для диагностики краснухи может использоваться и реакция связывания комплемента. В случае появления сомнений необходимо выявлять специфические для краснухи IgM.

Новорожденный. При внутриутробном заражении краснухой у плода продуцируются IgM-антитела, поэтому высокий уровень противовирусных антител в крови новорожденного имеет большое значение для диагностики заболевания. В 50% случаев вирус краснухи может быть выделен из плода или плаценты, а после рождения он обнаруживается практически во всех жидкостных средах организма. Вирус выделяется из носоглотки в течение года после рождения, а из хрусталика глаза до 3 лет жизни. Пренатально внутриутробная инфекция определяется путем амниоцентеза на 12-й неделе и выделения вируса из культуры клеток [Levin et al., 1974], IgM- и HI-антитела в амниотической жидкости не выявляются даже при инфекции у плода [Cederqvist et al., 1977].

Лечение и профилактика

Специфического лечения краснухи не существует, хотя возможно, что разрабатываемая в настоящее время вакцина будет способствовать снижению частоты врожденных дефектов. Теоретически массовая иммунизация подростков уменьшит вероятность передачи вируса женщинам детородного возраста. С 1969 г., когда была введена программа массовой вакцинации в США, более 55 млн. доз вакцины введено детям в возрасте от 1 года до 12 лет и частота краснухи, в том числе врожденной, значительно снизилась [Cooper, 1975; Modlin et al., 1975]. Данная программа ответила и на другие вопросы. Например, стало очевидно, что «групповая иммунизация» только частично защищает общество во время эпидемий [Hirstmann et al., 1970; Klock, Rachelefsky, 1973]. Случаи повторного заболевания после вакцинации наблюдаются несколько чаще, чем после перенесенной краснухи. Однако при реинфекции не отмечается виремии, что делает внутриутробное заражение маловероятным. Показано, что оптимальный возраст для вакцинации составляет 12 лет [Schoenbaum et al., 1976]. Основная проблема заключается в том, предупреждает ли вакцинация вирусемию, если реинфекция произойдет через несколько лет после вакцинации.

Вакцина краснухи — это живой, аттенуированный (ослабленный) вирус, который, как уже отмечалось, проходит через плаценту. В некоторых случаях при случайном введении вакцины беременным вирус был выделен из плодных оболочек [Bolognese et al., 1973; Wyll, Hermann, 1973; Ebbin et al., 1973; Fleet et al., 1974]. В Центре по контролю за болезнями была собрана информация о 343 беременных, получивших вакцину случайно незадолго до зачатия или после. Риск инфицирования плода в таком случае составляет 5—10% [Modlin et al., 1976]. У женщин, решивших сохранить беременность, родились дети без пороков развития. Все же женщинам, получившим вакцину, рекомендуется воздержаться от зачатия по крайней мере в течение 3 мес.

Цитомегаловирус

Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к группе вирусов герпеса и часто вызывает внутриутробное и перинатальное заражение. До выделения вируса врожденная цитомегалия диагностировалась только ретроспективно, а в основе лежали патологоанатомические данные. В 1956—1957 гг. ЦМВ был выделен почти одновременно в трех разных лабораториях [Smith M. G., 1956; Weller et al., 1957]. Успехи, достигнутые в области цитологии, вирусологии и иммунологии, дали возможность провести проспективные исследования, позволяющие точнее оценить частоту внутриутробного инфицирования ЦМВ.

Цитомегалия — очень распространенная инфекция. ЦМВ-антитела обнаруживаются у 20—30% детей в возрасте до 10 лет и у 50—80% взрослых в возрасте старше 25 лет [Leinikki, Heinonen, Pettay, 1972]. Большинство лиц заражаются ЦМВ в постнатальном периоде. При такой высокой частоте встречаемости вируса неудивительно, что многие беременные являются носителями его еще до наступления беременности или инфицируются во время беременности. В группе, состоящей из 198 женщин [Sever, Huebner, Castellana, 1963], у 6% из них во время беременности результаты серологического исследования изменились с отрицательных на положительные. По разным данным, ЦМВ выделяется из мочи у 2—6% беременных [Alexander, 1967; Hildebrandt et al., 1967; Shincfield, Eichenwald, 1968; Montgomery, Youngblood, Medearis, 1972; Reynolds et al., 1973; Stern, Tucker, 1973], а у 2—18% женщин ЦМВ выделен из секрета влагалища [Alexander, 1967; Foy et al., 1970; Montgomery, Youngblood, Medearis, 1972; Reynolds et al., 1973]. Цитомегаловирус был выделен также из семенной жидкости молодых здоровых мужчин; выделение вируса из спермы молодого мужчины и из влагалища его партнерши свидетельствует о возможности передачи вируса половым путем [Lang, Dummer, Hartley, 1974]. Врожденная ЦМВ инфекция встречается у 1% поворожденных [Hanshaw, 1971] и примерно у 10% из них проявляется значительными нейросенсорными расстройствами. Отмечен более высокий уровень ЦМВ у лиц негроидной расы и лиц с низким социально-экономическим уровнем [Li, Hanshaw, 1967].

Патологическая физиология

Для цитомегаловируса характерны видовая специфичность, латентное течение вызываемого им заболевания и своеобразная цитопатология. Патологические изменения включают локализованные интерстициальные воспалительные процессы с тенденцией к некрозу, фиброзу и кальцификации. Пораженные клетки увеличены в объеме и содержат внутриядерные и внутрицитоплазматические включения. Внутриядерные тельца плотные, окрашиваются в пурпурный цвет гематоксилином и эозином и окружены

светлым ореолом. Внутрицитоплазматические включения гранулярные и окрашиваются основными красителями. Инфицированные клетки находят во всех органах. Инфицирование плода может произойти в любое время и перейти в хроническую форму. При ЦМВ инфекции в I триместре беременности может произойти прерывание ее.

Ранее утверждалось, что для поражения плода первичное заражение матери должно произойти в период беременности, но последние исследования показали, что это не всегда так. Несмотря на значительный уровень антител у женщины до наступления беременности, внутриутробная инфекция у плодов встречается в 3,4% случаев (у 7 из 208) [Stagno et al., 1977], а уровень врожденной ЦМВ инфекции у новорожденных в этой группе составил 2,4%. Все дети родились с субклиническими проявлениями ЦМВ инфекции. У 7 детей, родившихся после повторного инфицирования матерей ЦМВ, не выявлено отклонений в развитии при наблюдении за ними в возрасте от 12 до 51 мес (в среднем 26 мес). То же самое отмечается и в отношении детей, родившихся после первичной инфекции у матери (наблюдение проводилось через 6, 12 и 15 мес после рождения). На основании этого и других исследований [Monif, Souards, Eitzman, 1972; Stern, Tucker, 1973] нельзя утверждать, что первичная инфекция матери часто приводит к эмбрио- и фетопатиям, а также, что материнский гуморальный иммунитет является надежной защитой плода от инфекции.

У женщин, у которых родились дети с врожденной цитомегалией, были обнаружены специфические нарушения клеточного иммунитета по сравнению с женщинами контрольной группы [Rula-Pleszczynski, 1975]. Подобного рода иммунным дефектом можно объяснить и хроническую инфекцию у новорожденных. Gehrz и соавт. (1977), используя метод пролиферации лимфоцитов *in vitro*, удалось показать ЦМВ-специфичный дефект клеточного иммунитета у 4 детей с цитомегалией. Несмотря на присутствие антител к ЦМВ, у этих детей тем не менее вирус выделялся с мочой. Аналогичное сообщение было сделано в 1977 г. Starr и соавт. Таким образом, иммунный дефект в организме матери облегчает передачу вируса плоду, а иммунный дефект у плода в свою очередь ведет к персистенции вируса в организме, постоянной внутриклеточной репликации его и в конечном счете повреждению органов. Для выяснения роли клеточного иммунного ответа на ЦМВ и его связи с патогенетическим механизмом инфекции требуются дальнейшие исследования.

Клинические проявления

Мать. У матерей инфекция в большинстве случаев протекает бессимптомно, хотя первичное заражение иногда может сопровождаться гетерофилнегативным синдромом инфекционного мононуклеоза. Таким образом, нет возможности определить время

заражения плода. Тем не менее, как известно, вирус выделяется с мочой у 2—6% женщин и еще в большем проценте случаев вирус находят в отделяемом из шейки матки, а также в молоке. Удивительно поэтому, что только у 1% новорожденных отмечается внутриутробное заражение ЦМВ.

Новорожденный. В противоположность ранее распространенному мнению о губительном влиянии ЦМВ инфекции на плод или новорожденного в настоящее время получены доказательства того, что у детей с внутриутробной инфекцией может отсутствовать какая-либо симптоматика. При этом слабая форма заболевания встречается гораздо чаще и проявляется снижением слуха и затруднениями, связанными с обучением детей [Reynolds et al., 1974; Hanshaw et al., 1976]. У детей с тяжелой формой заболевания отмечаются внутриутробная задержка развития (масса тела при рождении менее 2500 г), гепатит, пневмония, некротизирующий менингоэнцефалит, приводящий к дегенерации ткани мозга и микроцефалии. Описаны случаи обструктивной гидроцефалии, и почти всегда при рентгенологическом обследовании выявляются очаги перивентрикулярного обызвествления. Преходящие изменения включают тромбоцитопеническую пурпуру, анемию, гепатоспленомегалию и желтуху. В результате описанных изменений у детей развиваются умственная отсталость, судороги, глухота, мышечный гипертонус, атрофия зрительного нерва и хориоретинит. Анатомические аномалии встречаются нечасто, за исключением косых паховых грыж у мальчиков. По данным Lang (1966), у 11 из 14 мальчиков (79%) обнаружена паховая грыжа, в то время как у девочек грыжи не встречались.

Диагностика

Диагноз цитомегалии можно предполагать на основании повышенного уровня IgM, а иногда и IgA у новорожденных [Mc Stacken, Shincfield, 1965]. Основным серологическим методом для выявления специфических антител является реакция связывания комплемента. Диагноз ставится также при выделении возбудителя или при определении характерных цитоморфологических изменений (характерные включения).

Лечение и профилактика

Лечение симптоматическое, эффективность применения живой вакцины еще не известна [Elck, Stern, 1974]. Описаны случаи повторного инфицирования плода при последующих беременностях; поэтому, если женщина имеет пораженного ребенка, не исключена возможность заражения и следующего сибса [Embil, Ozere, Haldane, 1970; Stagno et al., 1973].

Ветряная оспа

Вирус ветряной оспы принадлежит к группе вирусов герпеса. Для ветряной оспы характерна виремия, наблюдаемая в течение всего периода беременности, но особенно опасна в первые 16 нед и последние 4 дня беременности.

Врожденные дефекты у плода при заболевании беременных ветряной оспой описаны, но встречаются они редко. В обзоре литературы, представленном Williamson (1975), сообщается о 9 случаях врожденных дефектов развития у детей. Доказательства вирусной этиологии пороков у всех 9 детей основываются на сходной клинической картине у пробандов и на факте заболевания матерей ветряной оспой в I триместре беременности. Аномалии включали пороки развития глаз (катаракта, микрофтальмия и атрофия зрительного нерва), мозга, гипоплазию конечностей и рубцовые изменения кожи. К сожалению, из-за недостатка данных отсутствуют точные оценки риска развития аномалий у плода при ветряной оспе у матери. Не обнаружено связи между инфекцией и спонтанными абортными, преждевременными родами и гибелью плода.

Инфицирование плода в поздние сроки беременности приводит к характерным кожным изменениям и тяжелым пневмониям. Инфекция неопасна, если заражение происходит за 5—15 дней до родов. Однако при заболевании женщины за 4 дня и меньше до родов в 20% случаев отмечается внутриутробная гибель плода. Из имеющихся наблюдений сделано заключение, что если сыпь у ребенка появляется в первые 4 дня жизни, заражение женщины произошло за такой срок до родов, который позволяет материнским антителам проникнуть в организм плода. В этой группе детей не было летальных исходов. С другой стороны, при появлении сыпи на 5—10-й день жизни 4 из 19 (21%) новорожденных погибли [Meyers, 1974].

Обычно постановка диагноза на основании клинических проявлений не представляет затруднений. В лабораторной диагностике используют методы выявления специфических антител и определение уровня сывороточного IgM, а также выделение возбудителя. Эффективного лечения не существует. Есть данные об успешном применении IgM для предупреждения заболевания при введении детям в течение 72 ч после заражения [Brunell et al., 1969]. К сожалению, ничего неизвестно о возможности применения их в целях профилактики ветряной оспы новорожденных при заражении матери за 4 дня до родов.

Описаны два случая опоясывающего лишая, вызванного латентной или вторичной инфекцией вирусом ветряной оспы, в сочетании с катарактой новорожденных [Duehr, 1955]. Однако в более поздних сообщениях есть указания на отсутствие риска инфицирования плода при заболевании матери опоясывающим лишаем.

Герпес простой

Впервые герпетическая инфекция у новорожденных описана более 40 лет назад [Batignani, 1934]. В США ежегодно регистрируется как минимум 120 подобных случаев [Nahmias et al., 1971]; частота генитального герпеса у беременных составляет 2% у лиц с низким социально-экономическим уровнем, что в 10—50 раз выше частоты герпеса у лиц с более высоким социально-экономическим уровнем [Hanshaw, 1973]. Более половины случаев генитального герпеса протекает бессимптомно.

Патологическая физиология

Вирус простого герпеса подразделяется на два типа. Вирус I типа вызывает поражения полости рта, глаз, ЦНС, кожи в области поясницы, вирус II типа вызывает поражения и заболевания половых органов у новорожденных. С помощью серологических методов выделяют оба типа вирусов и соответствующие специфические антитела. Следует подчеркнуть, что вирус простого герпеса не элиминируется, а сохраняется в организме в скрытой форме, несмотря на присутствие специфических антител.

Патогенез повторного герпеса недостаточно изучен. При первичном поражении вирус проникает по ходу чувствительных нервов в чувствительные ганглии и персистирует в скрытом виде в течение некоторого времени. В этом случае клинические проявления заболевания провоцируются факторами, запускающими репликацию вирусов [Kibrick, Gooding, 1965; Roizman, 1965]. Основные патологические изменения при герпесе — это некроз тканей. В пораженных тканях выявляются характерные гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями — патогномичный признак заболевания.

Клинические проявления

Инкубационный период при первичном инфицировании колеблется от 2 до 10 дней. Болезнь характеризуется появлениями на коже эритемы, затем пузырьков, пустул, заживающих с образованием корочек. Через несколько дней корочки отпадают, не оставляя следов. Кожные проявления сопровождаются лихорадкой, головной болью, недомоганием, ознобом и лимфаденитом. Несмотря на присутствие нейтрализующих антител, под влиянием провоцирующих факторов (лихорадка, солнечное облучение, инфекция, эмоциональный стресс, облучение) возникают рецидивы в течение 1—2 дней. Реинфекция характеризуется аналогичными проявлениями, но вiremия отмечается не всегда. В тяжелых случаях может быть транзиторная вiremия с распространением вируса в другие органы. Недавно было показано, что различные виды простого герпеса могут вызывать новые эпизоды «первичной» инфекции.

Вирус герпеса II типа локализуется в шейке матки и влагалище. Поражение влагалища может сопровождаться гнойными выделениями и болезненными ощущениями, а инфекция шейки матки чаще проявляется неспецифическим воспалением, чем характерными для герпеса высыпаниями. Характерным цитологическим признаком являются многоядерные гигантские клетки или внутриядерные включения. Более 90% вируса герпеса, выделенного из половых органов, относится ко II типу, и серологические исследования новорожденных показывают, что основным источником герпетической инфекции у новорожденных являются инфицированные женские половые органы. В большинстве случаев заражение происходит путем прямого контакта с вирусом во время родов. При заражении беременной после 32-й недели беременности риск инфицирования плода составляет приблизительно 10% [Nahmias et al., 1971] и в 2 раза повышается риск преждевременных родов. Если заражение матери происходит в начале периода родов, вероятность фетальной инфекции равна 40%. Есть данные о том, что инфицирование в первые 20 нед беременности связано со значительным увеличением частоты спонтанных абортс [Nahmias et al., 1971].

Клинические проявления герпетической инфекции у новорожденных очень варьируют. Кожные высыпания могут присутствовать уже при рождении или появляются в первые 2 нед жизни. Отмечается температурная нестабильность, плохой аппетит, желтуха, а иногда развиваются тяжелые геморрагические проявления вследствие тромбоцитопении. У половины детей, родившихся только с кожными проявлениями, развивается системное заболевание. Примерно в 50% случаев возможен летальный исход от системного заболевания или поражения ЦНС. Смерть наступает на 2—4-й неделе в случае развития геморрагий, сосудистого коллапса и пневмонии. При патологоанатомическом исследовании выявляется обширный некроз печени и надпочечников. У выживших детей более чем в половине случаев наблюдаются неврологические и глазные нарушения, но пороки развития нехарактерны.

Диагностика

Диагностика простого герпеса у новорожденных не представляет трудностей. Вирус герпеса может быть выделен из культуры тканей в пределах 24—48 ч. В клетках, выделенных из пузырьков, обнаруживают характерные эозинофильные внутриядерные включения. Внутриутробное инфицирование, если оно произошло более чем за 2 нед до родов, сопровождается присутствием специфических антител [Nahmias et al., 1969].

Лечение и профилактика

Принимая во внимание большую вероятность заражения вирусом герпеса плода, проходящего через родовые пути матери, страдающей этим заболеванием, рекомендуется прибегать к операции

кесарева сечения. В этих случаях исход родов зависит от продолжительности периода, прошедшего с момента разрыва околоплодных оболочек до родов. Например, из 16 детей, родившихся с помощью операции кесарева сечения в пределах 4 ч после излития вод, ни у одного не было признаков инфекции, хотя затем 1 ребенок умер от поздно проявившейся инфекции [Nahmias et al., 1975]. Из 10 поворожденных, родившихся через 4 ч после разрыва плодных оболочек, 5 погибли от тяжелой инфекции, у 3 отмечены серьезные остаточные явления, у одного были лишь кожные проявления и один ребенок был здоров. В этой связи операция кесарева сечения показана только в том случае, если после разрыва плодного пузыря не прошло 4 ч. Если герпетическая инфекция у матери была выявлена более чем за месяц до родов, то роды следует проводить естественным путем.

Специфическая терапия заключается в применении йоддеоксиридина, цитозинарабинозида и адепиладенозида, но об эффективности ее еще трудно судить, поскольку указанные средства применялись редко [Nahmias et al., 1975].

Грипп

Данные о связи гриппозной инфекции во время беременности с врожденными пороками крайне противоречивы. Так, во время самой тяжелой пандемии гриппа в 1918 г. отмечена высокая частота спонтанных аборт и преждевременных родов, в то же время сообщений о частоте врожденных аномалий после эпидемии азиатского гриппа в 1957 г. не встречается. Число проспективных исследований очень ограничено, чтобы доказать связь гриппозной инфекции и врожденных пороков развития. На данные ретроспективных исследований нельзя полностью полагаться, так как информация о диагнозе получена из разных источников (история болезни, врачебные записи и опрос пациентов).

Клинические проявления

Мать. Вследствие эпидемического характера гриппозной инфекции во время каждой эпидемии большое число беременных заболевают гриппом. На основании клинических диагнозов это число составляет 25—50%. В 1957 г. во время эпидемии азиатского гриппа в Нью-Йорке погибли 216 человек, из них 22 беременные. Всего приблизительно половина всех женщин детородного возраста, погибшие от гриппа, были беременными.

Новорожденный. Первое указание на возможную связь гриппа с врожденными пороками ЦНС встречается в ретроспективном исследовании Coffey и Jessop (1955), проведенном в Дублине в 1953 г. В проспективном исследовании во время эпидемии азиатского гриппа в 1957 г. показано значительное увеличение частоты пороков ЦНС у детей, если мать перенесла грипп в I триместре беременности. К сожалению, группа обследуемых была невели-

жа, а частота пороков ЦНС в контрольной группе превышала ожидаемую, что осложняет интерпретацию данных. В другом исследовании, проведенном в Южном Уэльсе Laurence, Carter и David (1968), не выявлено увеличения частоты пороков развития ЦНС после эпидемий гриппа в 1956—1962 гг. По всей видимости, нет прямой связи между перенесенным беременной гриппом и врожденными пороками у плода. Отрицательное влияние гриппозной инфекции на плод, возможно, обусловлено употреблением лекарственных средств женщиной в период болезни [Karkinen-Jääskeläinen, Saxen, 1974]. Для окончательного решения вопроса в будущем необходимо провести исследования с применением серологических методов для обнаружения инфекционного начала.

Лечение и профилактика

Поскольку грипп может вызывать у беременных очень тяжелые последствия, некоторые исследователи считают необходимым вакцинировать всех беременных. Однако это спорный вопрос, так как эффект зависит от вида вируса, вызвавшего эпидемию, и от качества вакцины. В США, как правило, Центр по контролю болезней перед ожидаемой эпидемией дает необходимые рекомендации.

Паротит

Исследований, посвященных вопросам влияния вируса паротита в период беременности на развитие плода, проведено немного. Однако из имеющихся наблюдений следует, что при инфицировании женщины в I триместре беременности нередко отмечается внутриутробная гибель плода. В проспективном исследовании 501 случая паротита у беременных [Manson, Logan, Lou, 1960] частота уродств у их потомков не была увеличена. Noren, Adams и Anderson (1963) указали на возможную связь фиброэластоза эндокарда с паротитом, показав связь фиброэластоза с гиперчувствительностью к антигену вируса паротита. Однако это сообщение единственное. В другом сообщении описаны 3 случая стеноза водопровода мозга и гидроцефалии при внутриутробном инфицировании плода вирусом паротита [Johnson, 1972].

Розеола

Розеола встречается у беременных реже по сравнению с некоторыми другими вирусными инфекциями. Наиболее многочисленные данные получены в серии исследований, проведенных в период 10 эпидемий розеола в Гренландии в 1951—1962 гг. [Jesperse, Littauer, Sagild, 1977]. Из 77 беременностей, в которых инфицирование произошло в I триместре, 16 закончились спон-

тантными абортами, 6 мертворождением и 55 рождением живых детей, из которых у 5 были врожденные пороки развития. Из 120 беременностей с инфицированием во II триместре спонтанными абортами закончились только 3 беременности, мертворождением 3 и 114 закончились рождением живых детей, из которых только у 2 были врожденные уродства и 10 детей умерли в возрасте до года. В 133 случаях инфицирование произошло в III триместре беременности. В этой группе было 2 мертворожденных и 131 живорожденный, из которых у одного был порок развития и 16 детей умерли в возрасте до года. Из имеющихся данных следует, что инфицирование вирусом розеола в период беременности приводит к повышению частоты спонтанных аборт, мертворождений и ранней смерти детей, а при инфицировании в I триместре отмечается увеличение частоты врожденных пороков развития. Однако, возможно, отрицательные исходы беременностей, осложненных розеолой, обусловлены не столько прямым действием вирусной инфекции, сколько развитием тяжелой лихорадки у матери.

ДРУГИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ

Токсоплазмоз

Toxoplasma gondii — простейшие организмы, встречающиеся у травоядных, всеядных и плотоядных животных, в том числе у всех видов млекопитающих. Вероятно, это наиболее распространенная инфекция у человека. Возможность внутриутробного заражения *T. gondii* впервые показана Wolf, Cowe, Paige (1939), выделивших токсоплазму у ребенка с хореоретинитом, гидроцефалией и внутримозговыми петрификатами. Частота токсоплазмоза у беременных (и, следовательно, у плодов), зависит от частоты его в популяции. Существуют выраженные колебания частоты заболевания в различных странах и различных популяциях одной страны. В Лондоне у 32% беременных были выявлены положительные результаты при проведении пробы Сейбина — Фельдмана [Desmonts, Souvreur, 1974]. В Пало Альто (Калифорния) в случайной выборке из 442 беременных положительные результаты пробы выявлены у 27% из них [Remington, Newell, Cavanaugh, 1964]. В совместном обследовании 23 000 женщин детородного возраста из различных районов США у 38% из них выявлены положительные результаты при постановке реакции гемагглютинации. Среди новобранцев (в 95% случаев возраст их был не более 23 лет) выраженную реакцию отметили у жителей восточного района Миссисипи. Частота токсоплазмоза резко уменьшилась в Западном центральном районе и горных областях Соединенных Штатов.

Частота врожденного токсоплазмоза в США колеблется от 0,25 до 1 на 1000 живорожденных [Sever, 1977]. Заражение плода не наблюдали в том случае, если заражение женщины произошло

до беременности, но при заражении в период беременности врожденный токсоплазмоз отмечается в 40% случаев [Desmonts, Couvreur, 1974]. Desmonts и Couvreur (1974) показали, что при заражении матери в I триместре инфицирование плода встречается в 20% случаев и сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями, а при заражении в последнем триместре врожденный токсоплазмоз наблюдается в 33% случаев и обычно отличается субклиническим течением.

Патологическая физиология

T. gondii существует в трех формах: трофозонта, тканевой цисты и ооциста. Трофозонты имеют форму полумесяца с закругленным концом с одной стороны, размер их составляет 2—4 мкм в ширину и 4—7 мкм в длину. Трофозонты обнаруживаются в острой стадии заболевания и могут поражать любые клетки млекопитающих, кроме эритроцитов. Они разрушаются при замораживании и последующем оттаивании и при действии пищеварительных ферментов человека. Вторая форма существования паразита — тканевая циста размером до 100 мкм — обнаруживается в клетках хозяина и представлена большим числом дочерних клеток. Эта форма отличается ШИК-положительной реакцией и легко обнаруживается в разных тканях. Разрушается при замораживании и последующем оттаивании и нагревании до 60 °С. Третья форма — ооциста — выявлена только у кошек и выделяется с экскрементами; она патогенна для человека и домашних животных. В среднем половина кошек имеет антитела к токсоплазме [Sever, 1977]. Есть данные о заражении человека от кошек, но этот путь заражения еще не доказан. Основным источником заражения — сырое или недожаренное мясо. На основании результатов по выделению токсоплазм из мышечной ткани животных показано, что токсоплазмы имеются у 1% крупного рогатого скота, 20% свиней и 30% овец [Sever, 1977].

Заражение и паразитизм у беременных могут привести к инфицированию плаценты с последующим распространением токсоплазм на плод. Токсоплазма является облигатным внутриклеточным паразитом и, по мнению Feldman (1963), для плацентарной инфекции и переноса его необходима хорошо сформированная плацента; следовательно, инфицирование возможно только после органогенеза, что уменьшает вероятность структурных аномалий. Eichenwald, McCracken и Kindberg (1967) считают, что заражение плода возможно только при первичном инфицировании матери. Однако Remington, Melton и Jacobs (1960) полагают, что токсоплазмы могут существовать в матке в форме цист; в этом случае хронически инфицированная матка может быть источником инфекции и при последующих беременностях. Это подтверждается тем, что токсоплазмы обнаруживаются в менструальной крови, послеродовых выделениях и плодных оболочках у женщин с хронической формой токсоплазмоза [Langer, 1963].

Клинически проявления

Мать. Несмотря на широкое распространение, токсоплазмоз обычно незначительно проявляется клинически, и только в редких случаях приобретенная инфекция может вызывать энцефалит, пневмонию и кожные высыпания. Заражение плода, как правило, происходит при субклиническом протекании инфекции у матери. В случае клинических проявлений картина напоминает инфекционный мононуклеоз.

Новорожденный. Большинство инфицированных детей не имеют никаких клинических симптомов заболевания ни при рождении, ни после него. Только у 10% новорожденных отмечаются тяжелые нарушения, причем в половине случаев в процесс вовлекаются только органы зрения. При генерализации инфекции у ребенка обнаруживают цианоз, пневмонию, гепатоспленомегалию, желтуху, тромбоцитопеническую пурпуру и отеки. Классическая триада симптомов врожденного токсоплазмоза (хориоретинит, гидроцефалия и мозговые петрификаты) встречается в очень небольшом числе случаев. При этой инфекции умирает 10—15% детей. Менее чем в 10% случаев наступает выздоровление без осложнений со стороны ЦНС и органов зрения.

Поскольку при врожденном токсоплазмозе только у 10—15% детей имеются клинические проявления и симптомы генерализованной инфекции, в остальных случаях она может быть не выявлена, если не использовать лабораторные методы диагностики. Alford, Stagna, Reynolds (1974) сообщают, что даже в бессимптомных случаях заболевания при отсутствии явных изменений в спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляются различные отклонения от нормы (лимфоцитоз, повышение содержания белка), указывающие на вовлечение в процесс ЦНС. По мнению авторов, определение начального уровня белка в СМЖ с прогностической целью является единственным реальным методом контроля. Например, у одного новорожденного без признаков заболевания был обнаружен измененный уровень белка в СМЖ, в возрасте 2½ мес у ребенка отмечались микроцефалия, множественные внутримозговые очаги обызвествления, хориоретинит и умеренная гепатоспленомегалия. В возрасте 4 лет развитие ребенка соответствовало 2-летнему возрасту. Desmonts, Couvreur (1967) наблюдали за 24 новорожденными с внутриутробным заражением токсоплазмозом. Из них у 16 не отмечено симптомов заболевания, у 5 были признаки тяжелого поражения мозга и глаз и один ребенок умер. К сожалению, дальнейшее развитие 16 детей с латентной формой инфекции не описано.

Диагностика

Мать. Диагностика острого токсоплазмоза может быть основана на обнаружении токсоплазм в тканях или жидкостях организма, но при субклиническом течении болезни морфологический метод

не имеет практического значения. В связи с этим диагностика сводится к определению титра антитоксоплазменных антител. В США широко используют серологические тесты с красителем Сейбина — Фельдмана, реакции связывания комплемента и геммагглютинации, а также непрямой метод иммунофлуоресценции. Реакция Сейбина — Фельдмана основана на том, что *T. gondii*, инкубируемые с сывороткой здорового человека в течение часа, набухают и окрашиваются метиленовой синью. При инкубации с сывороткой, содержащей антитела, клетки паразита деформируются и не окрашиваются красителем. При реакции связывания комплемента антитела выявляются в более поздний период, чем при пробе с окрашиванием; следовательно, активная инфекция выявляется в случае, если отрицательная реакция связывания комплемента затем меняется на положительную или если отмечается 4-кратное увеличение титра в реакции связывания комплемента в сочетании со стабильно высоким титром реакции с красителем.

Непрямой метод иммунофлуоресценции, по мнению большинства исследователей, высокоспецифичен и не уступает тесту с красителем при диагностике врожденного и приобретенного токсоплазмоза. Его преимуществом является то, что для реакции не требуются живые клетки. Реакция считается положительной при разведении 1:512.

Новорожденный. Непрямой метод флуоресцирующих антител, разработанный Remington, Miller и Brownlee (1968), является простым и быстрым в отношении диагностики врожденного токсоплазмоза. Положительная реакция выявляется как у детей с признаками инфекции, так и у детей, не имеющих симптомов заболевания. Однако метод дает небольшой процент ложноположительных результатов у детей, у которых в дальнейшем не проявляются никакие признаки токсоплазмоза. И наоборот, у некоторых новорожденных, у которых затем появляются типичные изменения, этим методом антитела не выявляются. Следовательно, отсутствие флуоресцирующих антител в период новорожденности или даже в первые месяцы жизни не исключают полностью возможности врожденной инфекции.

Лечение и профилактика

В целях предупреждения токсоплазмоза оптимальным было бы проведение серологических реакций в разные сроки беременности. Поскольку это не выполняется, считается целесообразным тестировать материнскую сыворотку во время родов [Remington, Miller, Brownlee, 1968]. У матерей с положительными реакциями серологического, иммунологического методов и связывания комплемента высока вероятность недавнего заражения токсоплазмозом. Их дети должны быть тщательно обследованы на токсоплазмоз.

Лечение беременных с приобретенным токсоплазмозом спирамицином в дозе 2 г/сут в течение 3 нед уменьшает вероятность рождения ребенка с поражением ЦНС [Desmonts, Couvreur, 1974]. По мнению Couvreur, рано начатое лечение новорожденных спирамицином или хлоридином вместе с сульфаниламидными препаратами может предотвратить развитие неврологических нарушений; следовательно, он считает химиотерапию оправданным методом профилактики. Однако вопрос лечения требует дальнейшего изучения. Париметамин (хлоридин) является антагонистом фолиевой кислоты и его применение в период беременности не рекомендуется.

Сифилис

Частота первичного и вторичного сифилиса в США увеличивается. С этим связано и увеличение числа случаев врожденного сифилиса [ежегодные сообщения Центра по контролю за болезнями, 1979]. Почти все новорожденные, матери которых заболели в первые месяцы беременности, оказались тоже больными. В случае нелеченого сифилиса 25% плодов погибают внутриутробно и 25—35% новорожденных умирают в первые недели жизни.

Патологическая физиология

Бледная трепонема — возбудитель сифилиса — проникает в кровоток плода через плаценту. Хотя известны 2 случая выявления спирохет из тканей плода приблизительно на 3-м месяце развития [Harter, Venirschke, 1976], очень редко инфекция обнаруживается у плода в первые 4 мес беременности. Предполагается, что прохождение бледной трепонемы от матери к плоду предотвращает слой клеток Ланганса. После 16-й недели беременности этот слой подвергается обратному развитию и инфекция свободно проникает к плоду. Согласно другой гипотезе, утверждается, что повреждения, обусловленные инфекцией, связаны с воспалительной реакцией плода, а реакция не развивается до 2-й половины беременности. Таким образом, патологические изменения не проявляются до 16-й недели беременности, когда у плода начинает функционировать иммунологический аппарат и появляется способность к развитию воспалительной реакции [Silverstein, 1962; Harter, Venirschke, 1976]. В матке происходит быстрое размножение трепонем, и инфекция распространяется в разные ткани плода.

Клинические проявления

Мать. Сифилис — это системное заболевание с многообразными клиническими проявлениями. Инкубационный период длится от 10 до 90 дней, но обычно первые симптомы болезни появляются через 21 день. Первая стадия характеризуется развитием шанк-

ра — твердой и плотной язвы; шанкр бывает один и чаще всего локализуется на больших и малых половых губах или в области задней спайки. Первичные поражения сохраняются в течение 1—6 нед, а затем исчезают без лечения.

Обычно через 6—8 нед, а иногда через 3 мес после начала болезни начинается вторая стадия. В это время могут поражаться любые участки слизистой оболочки и любые органы. Кожные проявления характеризуются симметричными окрашенными папулезными высыпаниями, обычно на ладонной поверхности рук и стопах. В области вульвы, в перипапальной и перипоральной областях появляются мокнущие обширные поражения кожи, формирующие широкую кондилому. Отмечаются высыпания на слизистых оболочках губ, щек, языка и половых органов. Наибольшую опасность заболевание представляет во время мукозных высыпаний и кондилом, так как эти образования содержат большое число спирохет. В это время наблюдаются генерализованное увеличение лимфатических узлов, а также периоститы, прит и менингит.

Следующая стадия латентная, во время которой клинические проявления могут отсутствовать, хотя серологические реакции положительные. Латентный период делится на ранний (менее чем 4 года после заражения) и поздний (после 4 лет). Во время ранней латентной стадии в 25% случаев наступает обострение заболевания, характеризующееся кожно-слизистыми высыпаниями и высокой контагиозностью. В поздней латентной фазе больной не представляет опасности, но у беременных и в этот период происходит проникновение спирохет через плаценту к плоду.

Без лечения латентная фаза сифилиса может продолжаться в течение неопределенно длительного времени. В $\frac{1}{3}$ случаев заболевание переходит в третью стадию, отражающую иммунологическую реакцию организма. В этой стадии встречаются поражения первичной, сердечно-сосудистой систем, поражения костей и кожи и внутренних органов. С начала применения пенициллина число случаев третичного сифилиса уменьшилось.

Новорожденный. Чем позднее начато лечение женщины, тем губительнее инфекция действует на плод. Нелеченый сифилис, приобретенный за 6—12 мес до беременности, приводит к выкидышу во II триместре или внутриутробной гибели плода. Беременность, наступившая в раннюю латентную фазу, может закончиться внутриутробной гибелью плода или рождением ребенка с признаками врожденного сифилиса. Беременность в поздней латентной фазе может закончиться рождением ребенка с латентной формой инфекции, проявляющейся в позднем детстве. Спирохеты поражают все органы и системы, но чаще всего патологические изменения развиваются в печени, коже и слизистых оболочках, костях и ЦНС.

Различают две формы врожденного сифилиса. Ранний врожденный сифилис проявляется в возрасте до 2 лет, но чаще всего на 2—4-й неделе жизни. Он характеризуется поражениями кожи

и слизистых оболочек, гепатоспленомегалией, генерализованным лимфаденитом, анемией, поражениями костной системы в виде остеохондрита и периостита с развитием псевдопаралича Парро, тромбоцитопенией, желтухой и поражением ЦНС. Кожные проявления варьируют от папулезных высыпаний, аналогичных наблюдаемым у взрослых, до натогномоных обширных везикулярных высыпаний на поверхности ладоней и подошв. Вследствие прита повышается слезотечение, а поражение слизистой оболочки носоглотки ведет к обильным слизистым выделениям и «сопению». В пораженных участках кожи и слизистой оболочки содержится огромное число спирохет. Поражения кожи и слизистой оболочки рта и носа осложняются язвенным процессом, в них появляются трещины, после которых остаются рубцы. Поздний врожденный сифилис, развивающийся в возрасте старше 2 лет, характеризуется следующими признаками: гетчинсоповские зубы, парепхиматозный кератит, глухота за счет поражения VIII пары черепных нервов, седловидный нос, рубцы и саблевидная голепь.

Диагностика

Диагностика основывается на анамнестических данных и данных клинического обследования, а также лабораторного исследования матери и ребенка. Диагноз врожденного сифилиса у новорожденных может быть поставлен методом исследования спирохет в темном поле.

Каждая беременная должна подвергаться серологическому обследованию (VDRL, реакция Кана и Вассермана) при первом визите к врачу. В большинстве скринирующих тестов используются неспецифические антигены (кардиолипид). Перечисленные реакции бывают положительными через 1—3 нед после заражения и в 90% случаев становятся отрицательными в пределах года после лечения. VDRL может быть отрицательной при первичном сифилисе, и подтвердить диагноз можно исследованием материала из подозрительных поражений в темном поле. Следует помнить, что VDRL может быть ложноположительной, поэтому при каждом сомнительном случае следует провести тесты с сифилитическим антигеном. Реакция иммуофлуоресценции (РИФ) основана на применении флуоресцирующих красителей для выявления антител. Тест выявляет специфические антитрепонемные антитела у больных с приобретенным сифилисом. РИФ и ее модификация с абсорбцией (РИФ-абс) становятся положительными в течение 1—3 нед после заражения и остаются положительными в течение жизни. Ложноположительные результаты крайне редки. Беременным с положительными VDRL и РИФ-абс рекомендуется проводить обследование СМЖ [Jones, Harris, 1979].

Серологические тесты применяются для диагностики сифилиса у новорожденных. Значительно более высокое (4-кратное) увеличение титра у новорожденных по сравнению с матерью подтверж-

дает внутриутробное заражение. Увеличение титра в первые месяцы жизни также указывает на врожденную инфекцию. РИФ-абс-тест также дает положительную реакцию при врожденном сифилисе [Alford et al., 1969]. Однако это может быть вследствие того, что фетальный IgM направлен против материнского IgG.

Лечение и профилактика

Своевременное выявление и лечение сифилиса у беременных предупреждает развитие болезни у их потомства. Taber и Huber (1975) обследовали 23 беременных, у которых лечение сифилиса было начато в срок 21—30 нед. Один ребенок родился с малой массой тела (менее 2500 г), у 8 детей был повышен уровень билирубина (более 100 мг/мл). У трех детей были следующие нарушения: у 2 перипостальная реакция длинных трубчатых костей, а у 3-го нарушение процессов созревания. В другой группе, состоящей из 22 беременных, диагноз был поставлен только во время родов или вскоре после них. У 8 женщин этой группы родились дети с различными отклонениями от нормы, варьирующими от умеренных клинических проявлений до изменений в СМЖ. При этом 11 детей начали получать лечение сразу же после рождения, а 11 были выписаны без лечения. Все дети 2-й группы позднее были помещены в больницу с явными признаками заболевания. Таким образом, все новорожденные, родившиеся от больных и нелеченных пенициллином матерей, должны получать лечение независимо от того, на каком сроке беременности произошло заражение.

В целях профилактики каждая беременная должна подвергаться серологическому обследованию, а для женщины с повышенным риском следует проводить повторные обследования на более поздних сроках беременности. Беременные, получавшие противосифилитическое лечение, должны ежемесячно проходить серологическое обследование (VDRL) до конца беременности. Все новорожденные от матерей с реактивным VDRL подлежат тщательному обследованию и лечению и остаются под наблюдением.

ХИМИЧЕСКИЕ ТЕРАТОГЕНЫ

В 40-х годах стали появляться работы, которые дали начало экспериментальной тератологии. Gregg (1941) впервые указал на связь между краснухой, перенесенной матерью во время беременности, и развитием аномалий у плода. Warkany и Nelson (1940), Warkany и Schraffenberger (1947) опубликовали серию статей, в которых сообщали о вредном воздействии факторов внешней среды на внутриутробное развитие млекопитающих. В последующие 15—20 лет продолжали накапливаться данные о влиянии средовых факторов на эмбриогенез, по значению тератологии для акушерства стало известно после разразившейся «лекарственной катастрофы». В 1961 г. Lenz (1961) и McBride (1961) одновременно сообщили о том, что резкое укорочение и деформация конечностей у новорожденных обусловлены приемом женщиной в ранние сроки беременности седативного препарата талидомида. В связи с этим со стороны медицинских и государственных учреждений были приняты определенные меры. Следует подчеркнуть, что каждый врач должен быть весьма осторожен при назначении лекарственных препаратов беременным.

В соответствии с данными совместной программы перинатальных исследований список лекарств, принимаемых беременными, насчитывает 900 наименований [Steinonen, Sloan, Shapiro, 1977]. В среднем беременные принимают по 4 препарата (исключенные составляют нищевые добавки), и только 20% из них воздерживаются от употребления лекарственных средств [Forfar, Nelson, 1973]. В 40% случаев женщины принимают лекарственные вещества в I триместре беременности и приблизительно в половине случаев потребление лекарственных средств приходится на период органогенеза плода [Forfar, Nelson, 1973; Schenkel, Vorherr, 1974]. Результаты, полученные при сравнении принимаемых беременными лекарственных средств Peckham и King в 1960 г. и Hill в 1963 и 1973 гг., неутешительны. В исследованиях, проведенных позднее, было показано, что увеличилось потребление апальгетиков, антибиотиков, противорвотных, антацидных, антигистаминных и диуретических средств, а употребление препаратов железа и витаминов уменьшилось.

Wilson (1972) подчеркивает, что в 65—70% случаев дефектов развития их этиология неизвестна и только в 2—3% они связаны с действием лекарственных средств или других химических веществ, что составляет малую долю от всей группы пороков неизвестной этиологии. Практически очень трудно установить этиологическую связь определенного лекарственного вещества с развитием определенных пороков или группы их, поскольку: 1) лекарственное вещество может применяться для лечения заболевания, которое само вызывает развитие пороков; 2) аномаль-

Определенная связь с пороками развития

Алкоголь
Дифенилгидантоин
Антагонисты фолиевой кислоты
Неорганические йодиды
Литий
Органические соединения ртути
Половые стероиды
Стрептомицин
Тетрациклин
Талидомид
Соединения тиоурацила
Триметадион
Варфарин

Вероятная связь с пороками

Алкилирующие агенты
Хлорбифенил
Диазепам
Канамицин

Сомнительная связь с пороками

Амфетамин
Хлордиазепоксид
Кломифен
Пеницилламин
Дифенилгидрамин
Этионамид
Анестетики (длительного действия)
Гонадотропины
Галоперидол
Диэтиламид лизергиновой кислоты
Мепробамат
Метронидазол
Оральные гипогликемические препараты
Хинин
Фепотиазип
Сigaretный дым

Отсутствие связи с пороками развития

Бендектин
Кортикостероиды
Анестетики (короткое действие)
Гепарин
Изониазид
Меклизин
Пенициллин
Сульфонамиды

по развивающийся плод может вызывать изменения в организме матери, требующие применения лекарственных средств; 3) лекарственное вещество может препятствовать абортированию аномально развивающегося плода; 4) взаимодействие одновременно

принимаемых лекарственных средств может вызывать пороки развития у плода.

Вторая проблема, с которой приходится сталкиваться при изучении этиологии врожденных дефектов, заключается в том, что разные исследователи в группу врожденных пороков включают либо только структурные аномалии, либо все врожденные дефекты, либо все нарушения с предполагаемой пренатальной этиологией. Поскольку группа структурных аномалий постоянно увеличивается, вероятность выявления их причин уменьшается [Klemetti, 1977]. Кроме того, во многих клинических тератологических исследованиях отсутствует соответствующий контроль, что уменьшает их значение. Однако все же можно разделить многие лекарственные средства на определенно тератогенные, возможно-тератогенные и не влияющие на развитие плода (табл. 25, 26).

Таблица 26. Некоторые лекарственные вещества, оказывающие, возможно, вредное воздействие на новорожденных

Лекарственное вещество	Вредный эффект
Азатиоприн	Снижение иммунологической реактивности
Хлорамфеникол	«Серый» синдром
Гексаметонин	Кишечная непроходимость (паралитическая)
Нафталин	Гемолиз (недостаточность Г-6-ФД)
Наркотики	Синдром «отмены»
Нитрофурантонин	Гемолиз (недостаточность Г6ФД)
Окситоцин	Гипербилирубинемия
Фенобарбитал (передозировка)	Кровотечения новорожденных
Пропранолол	Гипогликемия и брадикардия
Хинин	Тромбоцитопения
Резерпин	Гиперемия слизистой оболочки носа
Салицилаты	Нарушение функции тромбоцитов
Сigaretный дым	Отставание в развитии
Сульфонамиды	Гипербилирубинемия
Тиазид	Тромбоцитопения и электролитный дисбаланс

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противоопухолевые препараты убивают клетки, особенно быстро делящиеся, поражая таким образом ткани опухоли, а также плода. Противоопухолевые препараты включают алкилирующие соединения, антиметаболиты и различные цитотоксические средства. В качестве противоопухолевых препаратов используют также гормоны и антибиотики, но они будут рассмотрены далее.

Алкилирующие соединения реагируют с белками и нуклеиновыми кислотами, в частности с ДНК, вызывая ее инактивацию. К этой группе препаратов относятся бусульфан (миелосан), хлорамбуцил (хлорбутин), циклофосфамид (циклофосфан), эмбихин, триэтилен меламин (ТЕМ) и тиофосфамид (ТЕРА). В настоя-

щее время наибольшее число клинических наблюдений о влиянии препарата на плод относится к миелосапу, применяемому для лечения хронической гранулоцитарной лейкемии. Описано 35 случаев лечения беременных миелосапом, при этом в 4 случаях обнаружены аномалии у плода. Diamond, Anderson, McCreadie (1960) описали ребенка с отставанием в росте, расщелиной неба, микрофтальмией, помутнением роговицы, гипоплазией яичников и наружных половых органов, мать которого во время беременности прошла курс лучевой терапии и получала 6-меркаптопурин с миелосапом. de Rezende, Coslovsky и de Aguiar (1965) сообщили о многочисленных аномалиях у абортуса у женщины, принимавшей миелосап. Boros и Reynolds (1977) обнаружили отставание в развитии, аплазию правой почки, гидронефроз левой почки и внутрипечечные кальцификаты у ребенка, мать которого во время беременности принимала миелосап и аллопуринол. У ребенка, мать которого начала принимать препарат после I триместра, был обнаружен пилоростеноз. Из 12 поворожденных, подвергшихся действию миелосапа внутритрубно, 8 родились с выраженным пренатальным отставанием роста. При малом числе наблюдений и отсутствии регистра беременных, принимавших редкие лекарственные препараты, случаи аномальных исходов беременности, очевидно, будут привлекать большее внимание и чаще опубликовываться, что может привести к необъективной оценке истинной ситуации. Тем не менее, учитывая накопившиеся к настоящему времени факты, следует отнести миелосап к тератогенам, вызывающим как пороки развития, так и внутритрубное отставание в развитии.

При приеме хлорбутина во время беременности в одном случае из 6 была обнаружена односторонняя агенезия почки и мочеточника у плода [Shotton, Monie, 1963]. У двух детей (один мертворожденный) из 5, подвергшихся действию циклофосфамида *in utero*, наблюдали аномалии развития конечностей [Greenberg, Tanaka, 1964; Toledo, Harper, Moses, 1971]. Nicholson (1968) провел анализ 11 беременностей, во время которых женщины принимали эмбихин: 7 беременностей закончились рождением здоровых детей, три — спонтанными абортами и одна была прервана. Затем в литературе появилось сообщение о двух случаях рождения детей с пороками, матери которых принимали среди других препаратов и эмбихин [Garrett, 1974; Mennuti, Shepard, Mellman, 1975]. У 9 женщин при приеме препаратов ТЕМ и ТЕРА родился дети без аномалий развития [Nishimura, Tanimura, 1976].

Антиметаболиты представляют собой структурные аналоги природных соединений и действуют по принципу конкурентного антагонизма. Самым опасным с точки зрения тератогенеза является антагонист фолиевой кислоты — амниоптерин, использовавшийся в 50-е годы в качестве средства, вызывающего аборт [Thierisch, 1952, 1956; Goetsch, 1962]. При приеме амниоптерина 70% плодов абортывались, и у многих абортусов обнаружива-

лись аномалии развития. При сохранении беременности (в одном случае плод подвергался также действию талидомида) у новорожденных были выявлены пороки развития костей, черепа, треугольная форма лица, малого размера ушные раковины и значительное отставание в развитии. Есть сообщения о связи другого широко применяемого антагониста фолиевой кислоты метотрексата с развитием множественных скелетных аномалий у двух новорожденных [Milunsky, Graef, Gaynor, 1968; Powell, Ekert, 1971]. Эти два случая были выявлены при обследовании 40 новорожденных, подвергавшихся действию препарата *in utero*. Увлечение метотрексатом при лечении псориаза, вероятно, приведет к увеличению числа случаев воздействия препарата на плод.

По результатам довольно значительного числа наблюдений лечение беременных антагонистами пурина не вызывало вредного воздействия на плод: из 50 детей только у одного, подвергнутого также действию мнелосана, обнаружены аномалии. Из других антагонистов пурина большое значение имеет азатиоприн — иммунодепрессант, используемый для лечения больных с трансплантацией почек. Из 125 беременных с пораженной почкой только в одном случае родился ребенок со стенозом легочной артерии [Penn et al., 1971]. Один ребенок, отец которого принимал азатиоприн, родился с мнеломенингоцеле, двусторонним вывихом бедра и косолапостью [Tallent, Simmons, Najarian, 1970]. Таким образом, частота врожденных аномалий не превышает ожидаемую в популяции. Наряду с этим встречаются данные о случаях лимфопении, недостаточности надпочечников, отставания в развитии и увеличения частоты хромосомных поломок у детей, подвергавшихся действию азатиоприна *in utero* [Nolan et al., 1974]. По-видимому, для окончательного вывода о безопасности азатиоприна требуются дальнейшие исследования.

Относительно влияния других цитотоксических препаратов на внутриутробное развитие плода имеются лишь отдельные сообщения, например, о рождении ребенка с врожденными пороками у матери, леченной винбластином, прокарбазином и эмбихином. Недостаточное число наблюдений не позволяет сделать какие-либо выводы о тератогенной активности этих препаратов.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Сульфаниламиды могут быть небезопасными для новорожденных, поскольку они конкурируют с билирубином за альбуминсвязывающие участки; однако как тератогены они не представляют большой опасности. Хотя в сообщении Nelson и Forfar (1971) указывается, что матери, у которых родились дети с аномалиями развития, чаще, чем в контрольной группе, употребляли сульфаниламидные препараты. Однако в других исследованиях этот факт не подтвердился [Pap, Tarakhovsky, 1967; Richards, 1972]. Определенный интерес представляет триметоприм/сульфаметоксазол (бактрим), используемый для лечения инфекций мочевых путей, так как оба компонента обладают тератогенной ак-

тивностью у крыс [Udall, 1969]. Однако Williams и соавт. (1969) сообщают, что при обследовании 10 беременных, принимавших этот препарат в I триместре, аномалий развития у их детей не было выявлено. Тем не менее, учитывая противоречия результатов экспериментальных и клинических исследований, следует избегать применения этого препарата беременными.

Пенициллин широко используется в последние 20 лет при лечении инфекций у беременных и его можно считать безопасным для плода. Что касается более новых антибиотиков, химически родственных пенициллину, авторы не располагают данными об их тератогенной активности. Другим часто применяемым во время беременности антибиотиком без каких-либо отрицательных воздействий на плод является хлорамфеникол (левомицетин). Однако он токсичен для новорожденных, так как вызывает развитие так называемого серого синдрома, характеризующегося вздутием живота, цианозом и сосудистым коллапсом. Следовательно, применение его в поздние сроки беременности и в период родов должно быть очень ограничено, так как это может привести к токсической концентрации антибиотика в крови плода. Liban и Abramović (1972) сообщают о случае экзанцефалии и других пороков развития у ребенка, мать которого лечилась во время беременности эритромицином. Однако, по мнению авторов книги, пороки развития у пробагда обусловлены амниотическими перетяжками, а не действием эритромицина.

Антибиотики тетрациклинового ряда образуют хелатные комплексы с ортофосфатом кальция и включаются в состав костей и зубов в период процесса кальцификации. Молочные (но не постоянные) зубы кальцифицируются на 5-м месяце внутриутробного развития, и в случае приема беременной тетрациклина в этот период зубы у детей будут желтого цвета, а тяжесть поражения будет пропорциональна дозе препарата [Wallman, Hilton, 1962]. В дальнейшем зубы еще более темнеют, приобретая коричневый оттенок. Помимо этого чисто косметического дефекта, к отрицательному эффекту тетрациклина относится гипоплазия эмали и множественный кариес зубов. При употреблении тетрациклина на 2-м месяце беременности может происходить включение его в костную ткань плода, но ломкость костей при этом не повышается [Tötterman, Saxén, 1969]. Предположение о том, что тетрациклин может вызывать пороки развития конечностей, не подтвердилось.

Производные стрептомицина используются в качестве противотуберкулезных препаратов. Очевидно, что ототоксическое действие этих препаратов распространяется не только на взрослых, но и на плод. Известно более 30 случаев нарушения слуха и повреждения VIII пары черепных нервов у детей, подвергшихся воздействию стрептомицина *in utero*. Риск поражения слуха колеблется от 3% [Rasmussen, 1969] до 11% [Gangnin, Rempt, 1970]. Другие антибиотики группы аминогликозидов (неомицин, канамицин и гентамицин) также потенциально ототоксичны: у 9

из 391 ребенка, подвергнувшегося действию канамицина *in utero*, отмечена потеря слуха [Fujimori, 1967]. Других тератогенных эффектов антибиотика этой группы не вызывают.

К стандартным противотуберкулезным препаратам относятся пазоназид и парааминосалициловая кислота. Исследование большого числа беременных, лечившихся по поводу туберкулеза, не выявило увеличения частоты аномалий у их потомства [Magunowski, Sianozecke, 1972; Jentgens, 1973]. Potworowska, Sianozecke и Szuffadowicz (1966) обнаружили у 7 из 23 детей, матери которых лечились этнонамидом, пороки развития чаще всего ЦНС. Несмотря на то что в других исследованиях это не подтвердилось [Lignall, 1965; Zierski, 1966], целесообразно отказаться от назначения этого препарата беременным. Новейшими противотуберкулезными препаратами рифампицином (рифампицин) и этамбутолом уже лечились сотни беременных без каких-либо вредных последствий для плода [Jentgens, 1973]. Steen, Stainton-Ellis (1977) собрали данные о 229 беременностях, при которых применялись эти лекарственные вещества; у 6 из 202 родившихся детей (3%) были обнаружены пороки развития, но эта величина не превышает общепопуляционный уровень врожденных пороков.

Тератогенное действие противомаларийных препаратов можно только предполагать на основании отдельных клинических наблюдений, поскольку обширные систематические или эпидемиологические исследования по этой проблеме отсутствуют. Более 100 лет назад было сделано сообщение о том, что хинин вызывает глухоту у новорожденных [Roberts, 1870]. Winckel (1948) выявил 17 случаев поражения органов зрения и слуха у плода вследствие приема беременной хинина, но, учитывая широкое распространение этого препарата, автор не берет на себя утверждать связь данного средства с развитием пороков. Как известно, хинин в больших дозах используют с целью изгнания плода. Tanimura (1972), обобщивший данные литературы, сообщает о 20 случаях рождения детей с пороками развития при внутриутробном воздействии на них хинина, однако общее число обследованных при этом не указывается. В настоящее время в качестве противомаларийного препарата вместо хинина применяется хлорохин, который также используется при лечении системной красной волчанки. Единственное сообщение относительно возможного тератогенного действия препарата поступило от Hart и Nauton (1964): у женщины, принимавшей хлорохин в период 4 беременностей, одна закончилась спонтанным абортom, а три другие — рождением детей с врожденными дефектами (один ребенок с опухолью Вильмса и гемигипертрофией; другой с нейросенсорной глухотой и третий с нейросенсорной глухотой и нарушением психофизического развития). Та же женщина родила 3 здоровых детей, когда во время беременности не принимала хлорохина. О третьем противомаларийном препарате — гидрохлориде хинакрин — есть лишь одно сообщение, когда агенезию почек, *spina bifida* и мегаколон у новорожденного связывали с приемом этого препара-

та [Vevega, Zatloukal, 1964]. Следует подчеркнуть, что при отсутствии систематических исследований трудно прийти к окончательному заключению в отношении противомаларийных препаратов; таким образом, каждая беременная, принимавшая эти средства, должна быть информирована об этой неопределенности.

Метронидазол широко используется при лечении трихомоноза и амебиаза, а также при лечении анаэробной инфекции. Однако показано, что это соединение и его метаболиты проявляют мутагенную активность в системе бактериальных тестов [Legator, Connor, Stockel, 1975]. При лечении метронидазолом обнаружено значительное увеличение частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека [Mitelman, Hartley-Asp, Ursing, 1976]. Peterson, Staunsh, Ryder (1966) провели анализ исходов 206 беременностей, во время которых женщины принимали метронидазол. Авторы не выявили увеличения общей частоты врожденных пороков, но в группе обследованных детей из 55 оказались 4 ребенка с пороками развития, матери которых в I триместре беременности лечились этим препаратом. Значение этого факта еще неясно, однако в целях осторожности назначать метронидазол беременным не следует.

Многие антибиотики ингибируют синтез ДНК или РНК и поэтому используются в качестве противовирусных и противоопухолевых препаратов. Эксперименты, проведенные на различных видах грызунов, показали, что актиномицин D, митомицин C, аденинарабинозид, фтордеоксиуридин и идоксиуридин обладают тератогенным действием. До сих пор отсутствуют сообщения о связи лечения этими препаратами с развитием пороков у человека.

ГОРМОНЫ И ПРОТИВОГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Известно, что кортикостероиды надпочечников являются потенциальными тератогенами для грызунов, вызывая развитие расщелин неба. По данным литературы, из 688 случаев, когда плод человека подвергался воздействию кортикостероидов или АКГГ, 20 детей (3%) родились с пороками развития, что не превышает контрольную частоту [Bongiovanni, McFadden, 1960; Serment, Ruf, 1968]. Несмотря на то что описано всего лишь 6 случаев острой недостаточности надпочечников у новорожденных, эти данные следует принимать во внимание врачам-педиатрам. Вероятность мертворождения или плацентарной недостаточности с оставанием внутриутробного развития оценить трудно из-за отсутствия контроля. Весьма вероятно, что все известные осложнения скорее связаны с заболеванием матери, по поводу которого она принимает кортикостероиды, чем самими препаратами.

Андрогены, в том числе производные 19-нортестостерона, могут приводить к маскулинизации женских плодов (см. главу 10). При применении препарата до 12-й недели беременности может произойти срастание губно-мошопочных складок, а при введении

препарата женщины во II или III триместре беременности у плода отмечается гипертрофия клитора и больших половых губ без губно-мошоночного сращения. Вероятность маскулинизации плода зависит от вида препарата и его дозы. Под влиянием норэтиндрона ацетата маскулинизация у поворожденных девочек отмечена в 18% случаев [Jacobson, 1962], а под влиянием медроксипрогестерона ацетата только в 1% случаев [Bursterin, Wasserman, 1964]. На плоды мужского пола эти средства, по-видимому, не оказывают вредного воздействия, хотя может отмечаться ускоренное развитие половых органов, не соответствующее сроку беременности. В экспериментах на животных обнаружено, что антиндроген кипротерона ацетат может вызывать феминизацию мужских плодов [Steinbeck, Neumann, 1972].

В 1971 г. Herbst и соавт. сообщили об аденокарциноме влагалища у 8 молодых женщин, семь из которых подверглись действию диэтилstilбэстрола (ДЭС) *in utero*. Эти данные свидетельствуют о возможности развития рака, индуцированного трансплacentарным переходом химических агентов. Однако хотя описано более 200 случаев аденокарциномы, обусловленной действием ДЭС в пренатальном периоде, общее число женщин, имевших такой фактор риска, как ДЭС, составило примерно 500 000. В связи с этим вероятность развития рака во 2-м и 3-м десятилетии жизни низка. Частота карциномы *in situ* у этих женщин составляет 1,4% [Mattingly, Staff, 1976]. У 30—90% женщин, матери которых получали ДЭС во время беременности, развивался аденоматоз влагалища, но его значение в канцерогенезе неизвестно [Cunning, 1976]. У мальчиков под влиянием ДЭС во время их внутриутробного развития в 25% случаев развиваются кисты придатка яичка, гипотрофия яичек, капсулярные уплотнения их и в 32% случаев отмечается аномалия спермы [Gill, Schumacher, Vibbo, 1977].

Из эстрогенов возможным тератогенным действием обладает кломифена цитрат. Известно более 10 случаев рождения детей с уродствами (в 50% дефекты невральной трубки) после зачатия, стимулированного кломифеном. Однако в двух исследованиях, в которые вошла 321 беременная, только 4 детей родились с пороками развития, что не превышает контрольный уровень [Nack et al., 1972; Harlap, 1976]. Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии кломифена или гонадотропина на процесс расхождения хромосом в мейозе. Oakley и Flynt (1972) выявили двукратное по сравнению с ожидаемой увеличение частоты трисомий 21 у потомства матерей, у которых беременность наступила после индуцированной овуляции. Повышенная частота анеуплоидий обнаружена и у спонтанных абортусов, если беременность произошла в течение месяца после лечения кломифеном или менотропином [Boué, Boué, Lazar, 1975b]. Принимая во внимание эти факты, женщины, у которых беременность наступила на фоне такого лечения, следует предупредить о возможности проведения амниоцентеза для исключения хромосомных аномалий у плода.

Прогестагены или комбинация эстрогенов с прогестагенами (противозачаточные пилюли) широко используются в ранние сроки беременности с целью ее прерывания. Кроме того, многие женщины продолжают принимать эти средства, не подозревая о наступлении беременности. Результаты относительно тератогенного действия этих препаратов противоречивы. Так, Gal, Kirman и Steen в 1967 г. сообщили, что у женщин, пытавшихся прервать беременность в ранние сроки с помощью этих препаратов, повышена частота рождения детей с менингоцеле или гидроцефалией. Однако в другом ретроспективном исследовании, в которое была включена 271 женщина, не выявлено связи между применением гормональных препаратов и рождением детей с дефектами нервной трубки; предполагается, что противоречие данных связано с неправильным формированием в работе Gal контрольной группы, взятой из другого географического района [Laurence et al., 1971].

В 1973 г. была опубликована работа Levy, Cohen и Fraser (1973) о том, что у 6 из 76 детей с транспозицией крупных сосудов матери принимали стероидные половые гормоны для прерывания беременности в первые 6 нед ее. Однако в более позднем исследовании, проведенном Mulvihill, Mulvihill и Neill (1974), эти данные не подтвердились. В Иерусалиме при обследовании 11 468 новорожденных повышенная частота пороков сердца и крупных сосудов была выявлена у детей, подвергшихся действию прогестагенов внутриутробно [Harlap, Pnywes, Davies, 1975]. Единственное проспективное исследование включает 100 детей, подвергшихся действию прогестагенов в период раннего внутриутробного развития; у 6 из них были крупные пороки развития, четыре из которых представляли собой пороки сердца [Noga et al., 1976]. В другом исследовании было выявлено, что 70 новорожденных с пороком сердца подвергались действию половых гормонов *in utero* в $6\frac{1}{2}$ раз чаще, чем в контрольной группе [Janerich et al., 1977]. По данным совместной программы перинатальных исследований 50 282 беременностей, частота сердечно-сосудистых пороков в группе детей, подвергшихся действию прогестагенов в первые 4 мес развития, составила 18,2 на 1000; в группе детей, матери которых принимали оральные контрацептивы специально в ранние сроки беременности, частота этих пороков составила 21,5 на 1000; у детей, не подвергшихся действию препаратов, частота пороков была равна 7,8 на 1000 [Neinonen et al., 1977]. Частота пороков сердечно-сосудистой системы не увеличивается, если гормоны применять после 4-го месяца беременности. Статистически достоверные результаты о связи гормональных препаратов с развитием пороков сердца получены только в отношении медроксипрогестерона. Интересно, что пороки других органов и систем при воздействии прогестагенов не обнаружены. Можно сделать вывод о том, что применение прогестагенов в I триместре беременности связано с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых аномалий у плода.

Nora A. H. и Nora J. J. (1973, 1975) показали, что прогестаген вызывает развитие VACTERL-синдрома у плода (вертебральные, анальные, кардинальные, трахеопищеводные, почечные аномалии и аномалии конечностей). Однако в других исследованиях подобной ассоциации не обнаружено [David, O'Callaghan, 1974; Heinoen et al., 1977].

В литературе встречаются отдельные сообщения о значительном увеличении частоты дефектов развития конечностей под влиянием прогестагенов только у плодов мужского пола [Janerich, Piper, Glebatis, 1974; Hellstrom, Lindstein, Nillson, 1976]. Однако для окончательных выводов требуется дальнейшее проведение исследований.

Говоря о действии прогестагенов, следует подчеркнуть, что, несмотря на противоречивость данных [Oakley, Flynt, 1973; Harlap, Prywes, Davies, 1975; Goujard, Rumeau-Rouquette, 1977], нельзя оставить без внимания работы, подтверждающие связь лечения прогестагенами со специфическими аномалиями. Вероятно, что абсолютный риск рождения ребенка с пороками развития под воздействием прогестагенов мал, а влияние других факторов или гормональных препаратов еще до конца не известно. По-видимому, ятрогенные воздействия прогестагенов на плод будут еще встречаться, поскольку отсутствуют доказательства эффективности применения их для прерывания беременности [Glass, Golbus, 1978].

За исключением гонадотропинов, отрицательное действие на плод из группы гипофизарных гормонов может оказывать окситоцин. Впервые Mast и соавт. (1971), а затем и другие исследователи [Davies et al., 1973; Chalmers, Campbell, Turnbull, 1975] опубликовали данные, свидетельствующие о связи между приемом окситоцина и развитием гипербилирубинемии у новорожденных. Гипербилирубинемия, вызванная окситоцином, не зависит от срока беременности, массы тела при рождении и числа баллов по шкале Апгар, и неизвестно, связана ли она с перераспределением крови между плодом и плацентой, распадом эритроцитов или созреванием печеночных ферментов.

Гормоны щитовидной железы очень часто по медицинским показаниям применяются во время беременности, но они, вероятно, плохо проходят через плацентарный барьер. В этой связи, несмотря на их широкое использование, имеются лишь отдельные сообщения о рождении детей с пороками развития при употреблении матерью этих гормонов. С другой стороны, применение антигипотирозидных препаратов, как известно, может привести к развитию врожденного зоба или гипотирозу. Антигипотирозидные препараты, блокирующие процессы йодирования тирозина и превращение диiodтирозина в тироксин, применяются при лечении гипотироза у матери. Эти препараты легко проникают через плаценту и могут вызывать развитие врожденного гипотироза или гипертрофического компенсаторного зоба. Зоб новорожденных, обусловленный действием этих препаратов, обычно не при-

водит к расстройствам дыхания. Развития кретинизма можно избежать введением минимальных поддерживающих доз, и признаки неонатального гипотироза исчезают через 2—6 нед. Если мать продолжает лечение, грудное вскармливание ребенка противопоказано. Burrow и соавт. (1968) провели сравнение детей, подвергшихся воздействию пропилтиоурацила *in utero*, с их сибсами, которые не подвергались действию этого вещества, и не нашли значительных различий в их умственном развитии, массе тела и костном возрасте. Наряду с этим есть сообщения о 5 случаях рождения детей с язвенными поражениями кожи головы; матери их во время беременности принимали метимазол [Milham, Elledge, 1972; Maitaba, Burrow, 1975].

Для лечения гипертироза, а также в качестве муколитических средств при астме используют неорганические йодиды. Они легко проникают через плацентарный барьер, паруют функцию щитовидной железы плода и вызывая ее гиперплазию. Выраженный зоб нарушает процесс глотания у плода, что приводит к многоводию и может служить причиной смерти новорожденных от асфиксии. У выживших детей часто обнаруживают признаки кретинизма [J. Wolff, 1969; Carswell, Kerr, Hutchinson, 1970]. Таким образом, чрезмерное употребление йодидов женщинами во время беременности и грудного вскармливания должно быть исключено. К тому же щитовидная железа плода начинает концентрировать йод после 10-й недели развития [Shepard, 1967], поэтому введение в материнский организм радиоактивного йода в этот период и позднее может приводить к разрушению ткани щитовидной железы плода. Следовательно, применение радиоактивного ^{131}I даже в диагностических целях во время беременности нежелательно.

Изучение тератогенного воздействия на плод гипогликемических препаратов, применяемых для лечения диабета, представляет значительные сложности, так как само заболевание сопряжено с повышением частоты врожденных аномалий у потомства больных матерей. Учитывая сходство пороков (за исключением синдрома каудальной регрессии) у детей, родившихся у здоровых женщин и больных диабетом, а также увеличенную частоту пороков развития у потомства нелеченых больных женщин, считается, что инсулин не обладает тератогенным действием. Большую настороженность в отношении тератогенного действия вызывают оральные гипогликемические препараты, в частности сульфонилур. Однако, несмотря на выраженное тератогенное действие на животных, четкие доказательства об увеличении частоты пороков у человека под влиянием этих препаратов отсутствуют.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ВРЕДНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

К одному из наиболее вредных факторов, действующих на плод, относится алкоголь, которым злоупотребляет беременная. В современном обществе алкоголизм очень распространен, а из жен-

щин детородного возраста алкоголизмом страдает примерно 1—2%. В 1973 г. Jones и соавт. опубликовали сообщение о 8 детях с одинаковыми пороками развития, родившихся от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом. Фетальный алкогольный синдром проявляется отставанием интеллектуального развития ($IQ \leq 79\%$ (44%)), пренатальной гипоплазией (32%), аномалиями глаз (25%), суставов (25%) и пороками сердца (25%) [Jones et al., 1974]. Помимо этого, у новорожденного может развиваться синдром «отмены» [Pierog, Chandavasu, Wexler, 1977]. Неумеренное употребление алкоголя во время беременности может также повышать риск развития аномалий у плода [Streissguth, Hanson, Smith, 1977]. По данным этих авторов, из 16 женщин, принимавших ежедневно по 2 унции (56,6 г) и более алкоголя, 19% родили детей с признаками фетального алкогольного синдрома. Из 54 женщин, принимавших ежедневно 23,3—56,6 г алкоголя, в 11% случаев отмечались признаки алкогольного синдрома у детей.

Употребление беременными наркотиков также приводит к ряду акушерских осложнений, включающих отставание внутриутробного развития, преждевременные роды, ягодичное предлежание и токсемию. У 65—75% новорожденных развивается синдром «отмены», что в 3—4% случаев приводит к летальному исходу. В целом ряде исследований продемонстрировано увеличение риска врожденных аномалий [Reddy, Harper, Stern, 1971; Zelson, Rubio, Wasserman, 1971]. Описан случай синдрома «отмены» у новорожденного вследствие злоупотребления матерью пропоксифена.

Уже установлено, что курение беременной вызывает задержку внутриутробного развития плода [W. Simpson, 1957], увеличивает вероятность мертворождения [Rush, Kass, 1977] и перинатальной смертности [Meyer, Tonascia, 1977]. Влияние курения на частоту врожденных пороков еще не ясно, примерно в половине исследований отмечается увеличение частоты врожденных аномалий, в то же время в других работах этот факт не отмечается.

Предметом целого ряда исследований являлось употребление диэтиламида лизергиновой кислоты (LSD). Long (1972) обследовал 161 ребенка, у которых родители до зачатия и/или во время беременности принимали LSD. В 3% случаев (5 детей) обнаружено укорочение конечностей, что автор объясняет именно воздействием на плод LSD. Следует подчеркнуть, что у обследуемых взрослых в анамнезе отмечается многократное употребление препарата и, как правило, повышен риск различных нарушений репродуктивной функции. Jacobson, Berlin (1972) обследовали 148 беременных, принимавших LSD, и выявили у 3,4% родившихся детей аномалии конечностей, а у 9,6% пороки развития ЦНС. В этой связи женщинам, принимавшим LSD, следует проводить ультразвуковое обследование или амниоцентез для определения содержания α -фетопротеина с целью пренатального выявления дефектов невральной трубки. Влияние LSD на частоту

хромосомных поломок еще до конца не выяснено, однако Dumars (1971) при исследовании 141 ребенка, родители которых употребляли LSD, не выявил увеличения частоты хромосомных поломок и перестроек.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Этот класс представляет собой особый интерес, так как к нему относится талидомид, обладающий сильным тератогенным действием. Талидомид¹ широко использовался за пределами США как транквилизатор и седативное средство. Талидомидный синдром включает различные аномалии конечностей (укорочение), уха и носа, дефекты средней доли правого легкого, пороки сердца, пилоро- или дуоденальный стеноз, атрезии желудочно-кишечного тракта. У одной девочки с этим синдромом наблюдалась мюллерова аплазия [Hoffmann, Grospietsch, Kuhn, 1976].

Малые транквилизаторы широко применяются американскими женщинами. В целом ряде работ ученые исследовали влияние мепробамата (мепротан) и хлордиазепоксида. По данным Milko- vich, van den Berg (1974), аномалии развития встречались у 12,1% детей, подвергшихся воздействию мепротана, у 11,4%, подвергшихся воздействию хлордиазепоксида, по сравнению с 2,6% в контрольной группе. В обследованной группе лекарственных средства принимались женщинами в первые 43 дня после последней менструации, наблюдение за родившимися детьми велось в течение 5 лет. В то же время Hartz и соавт. (1975) не нашли увеличения риска развития врожденных аномалий в результате влияния этих средств. Однако Hartz и соавт. описали пороки, выявленные только на 1-м году жизни, и выявленный ими уровень пороков в контроле почти в 3 раза превышал уровень, выявленный в предыдущем исследовании. Таким образом, различие результатов можно было бы объяснить различной методикой обследования. В работе Crombie и соавт. (1975), меньшей по объему, описаны пороки, выявленные в течение первых 6 нед жизни. По их данным, хлордиазепоксид не оказывает вредного воздействия на плод, в то же время применение мепротана в I триместре беременности приводит к значительному увеличению частоты врожденных пороков. Таким образом, имеющиеся данные противоречивы и не позволяют сделать определенного вывода относительно этих двух препаратов.

Все исследования о действии диазепама на плод носят ретроспективный характер. Впервые в статье Safra, Oakley (1975) из Центра по контролю за болезнями было сообщено о 4-кратном увеличении риска развития расщелин губы с расщелиной неба или без последней у плода вследствие применения диазепама в I триместре беременности. В этой связи следует упомянуть данные Финского регистра врожденных пороков, согласно которым

¹ В СССР этот препарат не используется. — П р и м е ч. р е д.

наблюдается значительное увеличение случаев расщелин неба у детей, подвергшихся действию диазепама в первые 3 мес внутриутробного развития [Saxén I., Saxén L., 1975]. Норвежские исследователи обнаружили 6-кратное увеличение частоты развития расщелин у новорожденных под влиянием диазепама [Aar-skog, 1975]. Следовательно, беременные, принимавшие диазепам, должны быть предупреждены об этом, но не следует забывать, что даже 6-кратное увеличение частоты развития расщелин не превышает 1% вероятности рождения пораженного ребенка.

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Вопрос о влиянии соединений фенотиазина на развитие плода обсуждается уже почти в течение двух десятилетий. Недавно французскими учеными было проведено проспективное исследование 12 764 беременных, из которых 315 принимали препараты фенотиазина в I триместре [Rumeau-Rouquette, Goujard, 1977]. Оказалось, что частота развития пороков у их детей значительно выше, чем у детей контрольной группы. При этом большим тератогенным действием обладали соединения, содержащие в боковой цепи 2- или 3-алифатическую цепочку, по сравнению с соединениями, содержащими в боковой цепи пиперазин или пиперидин. Однако, анализируя данные совместных перинатальных исследований, Slone и соавт. (1977) не выявили увеличения общей частоты пороков у новорожденных, но показали относительное увеличение риска для развития пороков сердечно-сосудистой системы, что еще требует тщательной проверки. Тем не менее пока отсутствуют убедительные данные о безопасности препарата, назначать его беременным следует только в случае крайней необходимости и только после консультации психиатра и гинеколога.

Галоперидол, производное бутирофенола, применяют для лечения психозов и психозов. В литературе имеются два сообщения о рождении детей с пороками конечностей у матерей, принимавших препарат в ранние сроки беременности [Dieulangard, Goignet, Vidal, 1966; Kopelman, McCullar, Heggeness, 1975]. С другой стороны, при обследовании 189 новорожденных, матери которых принимали галоперидол в качестве противорвотного средства, пороков развития не выявлено [Van Waes, Van de Velde, 1969]. Однако пока нет окончательной ясности в этом вопросе, применять препарат во время беременности нежелательно.

В 1972 г. была опубликована работа McBride о том, что трициклические антидепрессанты могут вызывать укорочение конечностей у плода, но в дальнейшем эти данные не нашли подтверждения [Banister et al., 1972; Rachelefsky et al., 1972].

Психостимулятор амфетамин также представляет собой производное фенотиазина. В большом ретроспективном исследовании, проведенном Nelson и Forfar (1971), показано преобладание врожденных пороков в группе детей, подвергшихся действию ам-

фетамина in utero, по сравнению с детьми контрольной группы. При исследовании новорожденных с пороками сердечно-сосудистой системы была выявлена связь их с пренатальным воздействием амфетамина [Nora, McGill, McNamara, 1970]. Однако в большом проспективном исследовании, проведенном Millkovich, van den Berg в 1977 г., связи между развитием тяжелых пороков, а также только пороков сердечно-сосудистой системы и действием препарата не найдено; однако отмечается возможность связи между приемом препарата во время беременности с развитием лицевых расщелин у плода. Заслуживает внимания описание 4 случаев атрезии желчных протоков (довольно редкий порок) у новорожденных, матери которых принимали на 2-м и 3-м месяцах беременности амфетамин [Levin, 1971]. Таким образом, вопрос о тератогенном действии амфетамина требует проведения дальнейших исследований.

АНТИМАНИАКАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Для лечения больных с маниакально-депрессивным психозом широко используют соли лития. Вследствие возможного тератогенного эффекта лития в Скандинавии, а затем в Калифорнии были созданы регистры детей, которые подверглись его воздействию. В регистрах представлены сведения о 166 детях; у 18 отмечались пороки развития, из которых у 13 были пороки сердца и крупных сосудов [Schou, 1976]. Чаще всего из пороков сердца наблюдали редко встречающуюся аномалию Эбштейна (4 случая) [Weller, 1974]. При дальнейшем наблюдении за детьми, у которых отсутствовали видимые пороки развития, отклонений в психофизическом статусе не выявлено [Schou, 1976]. В то же время литий следует рассматривать как тератогенное средство, и его использование во время беременности не рекомендуется. Поскольку литий присутствует в грудном молоке женщин, получающих препараты его, целесообразно отказаться от грудного вскармливания ребенка.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Примерно одна из 200 беременных страдает эпилепсией, в результате чего в течение всей беременности она вынуждена принимать противосудорожные средства. Впервые вопрос об их вредном влиянии на плод обсуждался Janz и Fuchs (1964), которые провели ретроспективное обследование 246 женщин, страдающих эпилепсией, и обнаружили, что у 5 леченых женщин родились дети с пороками развития, тогда как у нелеченых женщин все дети были здоровы. Из-за малого числа обследованных, а также неполного обследования потомства (только живорожденные) авторы не склонны были делать каких-либо выводов. Затем в литературе появились отдельные сообщения относительно повышения частоты расщелин губы с расщелиной неба или без послед-

ней у детей, подвергшихся действию противосудорожных препаратов *in utero* [Meadow, 1970; Elshove, van Eck, 1971]. С 1972 г. число работ, посвященных изучению тератогенного действия этих препаратов, увеличилось. Так, Speidel и Meadows (1972) обнаружили 3-кратное по сравнению с контролем увеличение частоты врожденных пороков в группе детей, матери которых принимали противосудорожные препараты. Аналогичные результаты были получены позднее [Bjerkedal и Bahna, 1973; Lowe, 1973; Miller и Nevin, 1973]. Затем появилось утверждение, что эпилепсия сама по себе повышает риск рождения ребенка с пороками [Niswander, Wertelecki, 1973]. Однако в многочисленных исследованиях не обнаружено различия в частоте рождения детей с пороками развития у женщины с нелеченой эпилепсией и у женщины контрольной группы [Elshove, van Eck, 1971; South, 1972; Koppe et al., 1973; Lowe, 1973; Monson et al., 1973; Annegers et al., 1974]. Более того, судороги во время беременности не являются фактором, повышающим вероятность рождения ребенка с пороками развития [Shapiro et al., 1976]. Анализ данных литературы, проведенный авторами настоящей книги, указывает, что применение противосудорожных препаратов приводит к 2—5-кратному увеличению риска рождения потомства с пороками развития, причем с преобладанием среди них лицевых расщелин и пороков сердца [Annegers et al., 1974; Mill et al., 1974; Janz, 1975].

В 1974 г. Barr, Poznanski и Schmickel впервые описали специфический синдром, включающий гипоплазию пальцев и ногтей и связанный с воздействием дифенилгидантоина. Синдром, характеризующийся внутриутробной гипоплазией, микроцефалией, умственной отсталостью, выбуханием лобного шва, эпикантом, птозом и грыжками, был назван фетальным гидантоиновым синдромом [Hanson, 1976; Hanson, Smith, 1976; Hanson et al., 1976]. При обследовании 139 детей, матери которых принимали дифенилгидантоин, у 11% был диагностирован гидантоиновый синдром, а у 31% детей присутствовали некоторые признаки его [Hanson et al., 1976].

Триметадон (триметин), применяемый при лечении *petit mal* эпилепсии, также вызывает развитие специфического синдрома [German, Kowal, Ehlers, 1970; Zackai et al., 1975]. Триметадоновый синдром включает отставание в росте и развитии, V-образные брови, эпикант, низко расположенные ушные раковины, аномалии леба и неправильный рост зубов. В некоторых случаях отмечаются пороки развития сердечно-сосудистой системы и других внутренних органов. Из 53 беременностей, когда женщины принимали триметадон или параметадон, 87% закончились либо гибелью плода, либо рождением ребенка с фетальным триметадоновым синдромом [Feldman, Weaver, Lovrien, 1977].

Фенобарбитал используется в лечебной практике в течение 60 лет и, по-видимому, является безвредным с точки зрения тератогенности противоэпилептическим средством; поэтому авторы

настоящей книги рекомендуют использовать его при лечении эпилепсии у беременных. Однако не следует забывать, что к барбитуратам развивается привыкание, которое может вызвать синдромы «отмены» у новорожденных, по этого осложнения можно избежать при строгом контроле за принимаемыми дозами препарата.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Производные варфарина представляют собой антагонисты витамина К и нарушают синтез факторов свертывания крови (II, VII, IX и X). Давно известно, что варфарин, проникая через плаценту, вызывает кровоизлияния у плода, приводящие к гибели его. Длительное применение антикоагулянтов, в том числе во время беременности, чаще всего необходимо при глубоких тромбозах или при протезировании клапанов сердца. В 60-х годах начали появляться сообщения о рождении детей с пороками развития вследствие воздействия на них варфарина в пренатальном периоде [Quenneville et al., 1959; DiSaia, 1966; Kerber, Warr, Richardson, 1968]. Однако в самостоятельную нозологическую единицу варфаринный синдром был выделен в 1975 г. на основании данных обследования 20 поворожденных [Holzgreva, Carey, Hall, 1976; Pauli, Hall, Shaul, 1977]. Если женщина принимала варфарин в I триместре беременности, у детей наблюдали гипоплазию носа, очаговую хондродисплазию и иногда отставание в развитии; прием препаратов женщиной во II и III триместрах беременности вызывает у детей задержку развития, атрофию зрительных нервов и микроцефалию. Значения риска развития синдрома не определены, хотя в работе Hall, Pauli и Wilson (1980) величина риска синдрома при действии препарата в I триместре оценивается в 10%.

Гепарин не проникает через плаценту и не вызывает у плода ни кровоизлияний, ни пороков [Hall, Pauli, Wilson, 1980]. Единственное затруднение при необходимости длительного лечения гепарином заключается в том, что женщины должны уметь ввести себе препарат сами [Hill, Pearson, 1971; Stillman et al., 1977]. Во время беременности рекомендуется проводить лечение только гепарином и противопоказано применение варфарина.

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Ежегодно в связи с хирургическими вмешательствами общей анестезии в США подвергается от 15 000 до 30 000 беременных. Ранее в исследованиях была найдена связь между введенным анестетиком и развитием врожденных пороков [Shnider, Webster, 1965; Smith В. Е., 1974]. Другие исследователи показали, что у женщин, длительно контактирующих с анестетиками (анестезиологи и операционные сестры), в 2—4 раза увеличивается частота спонтанных абортос и, более того, этот риск повышен даже для

жеп врачей-анестезиологов [Askrog, Harvold, 1970; Cohen, Belville, Brown, 1971; Knill-Jones et al., 1972]. Недостатком этих исследований являлось отсутствие соответствующего контроля, идентификации действующего агента и данных об абортусах. Результаты работ о частоте врожденных пороков, происхождение которых связано с воздействием на плод этих препаратов, противоречивы [Knill-Jones, 1972; Corbett et al., 1974; Cohen, Belville, Brown, 1971]. Очевидно, что для решения данной проблемы необходимо проведение проспективных исследований с патологоанатомическим и хромосомным исследованием абортусов. Таким образом, пока отсутствуют конкретные данные, женщина, работающая в операционной, сама должна принять решение о возможности продолжения работы в период беременности. Что касается местной анестезии, до сих пор в литературе не было сообщений о ее вредном влиянии на развитие плода.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и другие салицилаты нередко применяются беременными (более 80%). В литературе встречаются работы, в которых отмечается увеличение риска рождения ребенка с пороками под воздействием АСК в период внутриутробного развития [Richards, 1969; Klementi, Saxén, 1970; Nelson, Forfar, 1971; Saxén, 1975], в то же время результаты других работ прямо противоположны [Crombie et al., 1970; Collins, Turner, 1975; Slone et al., 1976]. Полагают, что если даже АСК и обладает тератогенной активностью, риск развития аномалий крайне низкий. В литературе есть указания о перенашивании беременности и повышении перинатальной смертности при длительном применении больших доз АСК [Lewis, Schulman, 1973; Collins, Turner, 1975]. Как известно, АСК нарушает агрегацию тромбоцитов и синтез XII фактора; развивающаяся в результате этого предрасположенность к кровотечениям у матери и новорожденного [Lewis, Schulman, 1973; Collins, Turner, 1975; Bleyer, Breckenridge, 1970] может являться причиной увеличения перинатальной смертности. Случайное применение небольших доз АСК, что наблюдается чаще всего, не влечет за собой вредных последствий [Shapiro et al., 1976a]. Тем не менее в ранние сроки беременности по понятным причинам следует избегать применения этого препарата.

Противорвотные средства особенно широко используются в I триместре беременности и самыми распространенными из них являются меклизин и бендектин. Хотя в литературе встречаются отдельные работы, предполагающие возможность отрицательного действия меклизина на плод, в больших по объему проспективных исследованиях не выявлено связи между приемом меклизина и развитием врожденных пороков [Smithells, Chinn, 1964; Yerushalmy, Milkovich, 1965; Milkovich, van den Berg, 1976]. На основании проведенных исследований можно считать безопасным и применение комбинации таких препаратов, как дицикломин, доксиламин и пиридоксин [Shapiro et al., 1977; Smithells, Sheppard, 1978]. Другой препарат этой группы — дифенилгидрамин (диме-

дрол) — часто используется в качестве антигистаминного и слабого седативного средства. Saxén (1974), проведя обследование детей с расщелинами лица, обнаружил достоверную связь между расщелинами неба и приемом матерью препарата в I триместре беременности. Очевидно, что полученные результаты должны послужить стимулом для проведения проспективных исследований.

Многие диуретические средства обладают тератогенной активностью для разных видов грызунов, но тератогенное действие их на эмбрион человека не доказано. Описаны случаи угнетения функции костного мозга с уменьшением числа тромбоцитов в крови новорожденных, матери которых принимали тиазид во время беременности [Redrigues, Leiken, Hiller, 1964]. Однако, учитывая небольшое число наблюдений, величина риска такого осложнения не определена. Не выявлено отрицательного действия на плод сердечных препаратов, но в некоторых случаях у новорожденных развивается гипогликемия и брадикардия вследствие приема беременной пропранолола (анаприлин) [Gladstone, Hordof, Gersony, 1975; Habib, McCarthy, 1977]. Относительно гипотензивных препаратов известно, что прием беременной резерпина за 24 ч до родов может вызвать выделение из носа и закупорку носовых ходов у новорожденных в 10—16% случаев [Budnick, Leiken, Hoesck, 1955; Desmond et al., 1957]. Ганглиоблокирующий препарат гексаметоний, проникая через плаценту, вызывает паралич кишечника у плода [Morris, 1953].

Роль витаминов (избыток или дефицит) в развитии плода хорошо изучена в эксперименте, но в отношении человека эти вопросы недостаточно изучены, и в литературе встречаются лишь отдельные публикации. Так, описаны два случая порока развития мочевых путей у детей, матери которых в I триместре беременности принимали большие дозы ретинола [Pilotti, Scorta, 1965; Bernhard, Dorsey, 1974]. Gal и соавт. (1972) обнаружили у матерей, имевших детей с пороками ЦНС, более высокий по сравнению с контролем уровень витамина А в сыворотке крови. Известны также два случая рождения детей с пороками у женщин, страдавших гиповитаминозом А: один ребенок родился с микроцефалией и анофтальмией [Sarma, 1959], а у другого отметили сочетание микрофтальмии с колобомой [Lamba, Sood, 1968]. Внимание исследователей привлекает и витамин D. По мнению Friedman (1968), высокие дозы его могут привести к гиперкальциемии и надклапанному аортальному стенозу (признаки синдрома Вильямса), но при обследовании матерей и детей с этим синдромом далеко не всегда удавалось наблюдать избыточное потребление матерью витамина D [Antia et al., 1967; Rowe, Cook, 1969].

Пеницилламин применяют как хелатирующий агент при лечении болезни Вильсона и цистинурии. Mjølnerod и соавт. (1971) описали новорожденного с генерализованным поражением соединительной ткани, включавшим дряблость кожи, гиперподвижность суставов, ломкость сосудов и плохое заживление ран. Мать ре-

бенка в течение всей беременности принимала ежедневно 2 г пенициллина по поводу циститурии. Подобные случаи выявляются и при лечении женщин пенициллинамом (900 мг/сут) по поводу ревматоидного артрита [Solomon et al., 1977]. В то же время в группе женщин, состоящей из 27 человек, принимавших пенициллин для лечения артрита или циститурии, только у одной родился ребенок с небольшим дефектом межжелудочковой перегородки [Lyle, 1978]. Кроме того, 19 женщин принимали препарат только в I триместре беременности, а 8 — в течение всей беременности. У 18 женщин с болезнью Вильсона, также лечившихся пенициллинамом до беременности и в период ее, родились здоровые дети [Scheinberg, Sternlieb, 1975]. При болезни Вильсона терапевтическая поддерживающая доза препарата составляет 1 г/сут, а все сказанное свидетельствует о необходимости использовать минимальные поддерживающие дозы во время беременности. Возможно, что избыток меди при данном состоянии абсорбирует пенициллин и таким образом защищает плод.

ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Примером химического вещества, вредно влияющего на плод, может служить нафталин, являющийся представителем большой группы окисляющих веществ, которые вызывают гемолитическую анемию у лиц с недостаточной активностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (7-6Ф-Д). Нафталин и многие другие окислители проникают через плаценту и вызывают гемолиз у генетически предрасположенных плодов [Zinkham, Childe, 1958; Anziulewicz, Dick, Chiarulli, 1959]. В описанных случаях матери имели контакт с нафталином в III триместре беременности.

Другим вредным веществом является хлорбифенил. В 1968 г. в Японии резкое увеличение случаев поражения кожи было обусловлено приготовлением масла, содержащего хлорбифенил. У 9 пораженных беременных родились дети с темно-коричневой окраской кожных покровов, в двух случаях родились мертвые дети, а у 5 женщин отмечено отставание внутриутробного развития плода [Miller, 1974]. Некоторые химические вещества (химические растворители, типографские краски), используемые на различных производствах, расцениваются некоторыми исследователями как тератогенные [Strandberg et al., 1978; Erickson, Cochran, Ender-son, 1978].

Давно известно, что органическая ртуть токсична для плода [Alfonso, de Alvarez, 1960], однако большое внимание этот факт привлек лишь в последнее время, когда появились спорадические эпидемии, вызванные потреблением ртутьсодержащей рыбы. При избытке в рационе беременных такой рыбы рождались дети с поражением ЦНС, включающим церебральный паралич, хорею, атаксию, судороги, умственную отсталость [Nelson, 1971]. В этой связи рекомендуется женщинам детородного возраста потреблять не более 350 г рыбы в неделю [Koos, Longo, 1976].

ОБСУЖДЕНИЕ

Как можно видеть, в отношении большинства лекарственных препаратов и средовых агентов еще отсутствуют четкие доказательства их тератогенности или, наоборот, абсолютной безопасности, что ставит врачей-акушеров в затруднительное положение. К тому же число применяемых лекарственных средств постоянно растет. Другая проблема заключается в запаздывании информации относительно обнаруженного тератогенного действия того или иного вещества. Такие данные публикуются в малоизвестных для практических врачей источниках, о чем свидетельствуют и ссылки, приведенные в данной главе. Только 19% статей в США печатаются в журналах, предназначенных для акушеров, 39% — в журналах по общим медицинским вопросам, 12% — в журналах по тератологии и генетике, 12% — в других журналах, 9% — в педиатрических и 9% — в иностранных журналах.

Авторы настоящей книги полагают, что акушеры следуют принципу терапевтического нигилизма: назначение лекарственных препаратов беременным только в случае крайней необходимости и с учетом их возможного влияния на плод. Вероятно, это поможет снизить уровень дефектов развития «неизвестной этиологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aarskog D.* Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. — *Lancet*, 1975, 2, 921.
- Aberg A., Mitelman F., Cantz M., Gehler J.* Cardiac puncture of fetus with Hurler's disease avoiding abortion of unaffected cotwin. — *Lancet*, 1978, 2, 990.
- Adey W. R.* Tissue interaction with non-ionizing electromagnetic fields. — *Physiol. Rev.*, 1981, 61(2), 435.
- Advisory Committee to the Renal Transplant Registry.* The 11th report of the Human Renal Transplant Registry. — *J. A. M. A.*, 1973, 226, 1197.
- Aird I., Bentall H. H., Mehigaro J. A., Roberts J. A. F.* The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of the colon, rectum, breast and bronchus. — *Br. Med. J.*, 1954, 2, 315.
- Alberman E., Polani P. E., Fraser Roberts J. A., Spicer C. C., Elliott M., Armstrong E.* Parental exposure to X-irradiation and Down's syndrome. — *Ann. Hum. Genet.*, 1972, 36, 195.
- Alberman E., Elliott M., Creasy M., Dhadiar R.* Previous reproductive history in mothers presenting with spontaneous abortions. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1975, 82, 366.
- Albert S., Child M.* Familial cancer in the general population. — *Cancer*, 1977, 40, 1674.
- Alexander E.* Maternal and neonatal infection with cytomegalovirus in Taiwan. — *Pediatr. Res.*, 1967, 1, 210.
- Alfi S., Sanger R. G., Donnell G. M.* Trisomy 22: A clinically identifiable syndrome. — *Birth Defects*, 1975, 11(5), 241.
- Alfonso J., de Alvarez R.* Effects of mercury on human gestation. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 80, 145.
- Alford C. A., Jr.* Immunoglobulin determinations in the diagnosis of fetal infection. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1971, 18, 99.
- Alford C. A., Jr., Neva F. A., Weller T. H.* Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 1275.
- Alford C. A., Jr., Stagno S., Reynolds D. W.* Congenital toxoplasmosis: Clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to sub-clinical disease. — *Bull. NY. Acad. Med.*, 1974, 50, 160.
- Alford C. A., Jr., Foft J. W., Blankenship W. J., Cassidy G., Benton J. W., Jr.* Subclinical central nervous system disease of neonates: A prospective study of infants born with increased levels of IgM. — *J. Pediatr.*, 1969, 75, 1167.
- Alger L. S., Golbus M. S., Laros R. K.* Thalassaemia and pregnancy: Results of an antenatal screening program. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134, 662.
- Allen G.* Twin research: Problems and prospects. — *Prog. Med. Genet.*, 1965, 4, 242.
- Allen M. G., Cohen S., Pollin W.* Schizophrenia in veteran twins: A diagnostic review. — *Am. J. Psychiatr.*, 1972, 128, 939.
- Alter B. P.* Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies and other hematologic disease. — *J. Pediatr.*, 1979, 95, 501.
- American College of Radiology.* Radiation Oncology: Radiation Biology and Radiation Pathology Syllabus. — Chicago: Waverly Press, 1975, p. 212.
- Amrhein J. A., Meyer W. J. III, Jones H. W., Jr., Migeon C. J.* Androgen insensitivity in man. Evidence for genetic heterogeneity. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, 891.

- Amrhein J. A., Klingensmith G. J., Walsh P. C., McKusick V. A., Migeon C. J.* Partial androgen insensitivity: The Reifenstein syndrome revisited. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 350.
- Anderson D. E.* Genetic study of breast cancer: Identification of a high risk group. — *Cancer*, 1974, 34, 1090.
- Anderson D. E.* Genetic predisposition to breast cancer. Recent results. — *Cancer Res.* 1976, 57, 10.
- Anderson D. E.* Genetic and the etiology of breast cancer. — *Breast, Diseases of the Breast*, 1977, 3, 37.
- Annegers J. F., Elveback L. R., Hauser W. A., Kurland L. T.* Do anticonvulsants have a teratogenic effect?—*Arch. Neurol.*, 1974, 31, 364.
- Ansari A. H., Hagamani M.* Pregnancy and neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). — *Obstet. Gynecol.*, 1976, Suppl., 47, 25s.
- Antia A. U., Wiltse H. E., Rowe R. D., Pitt E. L., Levin S., Ottesen O. E., Cooke R. E.* Pathogenesis of the supravalvular aortic stenosis syndrome — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 431.
- Anzilewicz J. A., Dick H. J., Chiarulli E. E.* Transplacental naphthalene poisoning. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1959, 78, 519.
- Askrog V., Harvold B.* Teratogenic effects of inhalation anesthetics. — *Nord Med.*, 1970, 83, 498.
- Avery O. T., MacLeod C. M., McCarty M.* Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. — *J. Exp. Med.*, 1944, 79, 137.
- Aycock W. L., Ingalls T. H.* Maternal disease as principle in epidemiology of congenital anomalies: With review of rubella. — *Am. J. Med. Sci.*, 1946, 212, 366.
- Baird P. A., Lowry R. B.* Absent vagina and the Klippel-Feil anomaly. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 118, 290.
- Baker M. L., Dalrymple G. V.* Biological effects of diagnostic ultrasound: A review. — *Radiology*, 1978, 126, 479.
- Banister P., Dajoe C., Smith E. S. O., Miller J.* Possible teratogenicity of tricyclic antidepressants. — *Lancet*, 1972, 1, 838.
- Barabas A. P.* Ehlers-Danlos syndrome associated with prematurity and premature rupture of the foetal membranes: possible increase in incidence.— *Br. Med. J.*, 1966, 2, 682.
- Barr M., Jr., Poznanski A. K., Schmickel R. D.* Digital hypoplasia and anti-convulsants during gestation: A teratogenic syndrome?—*J. Pediatr.*, 1974, 84, 254.
- Barrow E. M., Bullock W. R., Graham J. B.* A study of the carrier state for plasma thromboplastin component (PTC, Christmas Factor) deficiency, utilizing a new assay procedure. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1960, 55, 936.
- Barla L., Simm S.* Role of HLA-B8 and Bw15 antigens in diabetic children. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 397.
- Bartley J. A., Hall B. D.* Mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown etiology: Frequency of occurrence in similarly affected sibs of the proband. — *Birth Defects*, 1978, 14 (6b), 127.
- Bartley J. A., Golbus M. S., Filly R. A., Hall B. D.* Prenatal diagnosis of dysplastic kidney disease. — *Clin. Genet.*, 1977, 11, 375.
- Batignani A.* Conjunctivite da virus eréptico in neonato. — *Bull. Ocul. (Bologna)*, 1934, 13, 1217.
- Bauld R., Sutherland G. R., Bain A. D.* Chromosome studies in investigation of stillbirths and neonatal deaths. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 782.
- Bay C., Kerzin L., Hall B. D.* Recurrence risk in hydrocephalus. — *Birth Defects*, 1979, 15 (5c), 95.
- Bearn A. G., Danes B. S.* Cystic fibrosis. — In: *Genetic Determinants of Pulmonary Disease*/Ed. S. D. Litwin. — New York: Marcel Dekker Inc., 1978, p. 75.
- Beatty R. A.* The origin of human triploidy: An integration of qualitative and quantitative evidence. — *Ann. Hum. Genet.*, 1978, 41, 299.

- Becker J. M., Kaveggia E. G., Pendleton E., Opitz J. M.* A biologic and genetic study of 40 cases of severe pure mental retardation. — *Eur. J. Pediatr.*, 1977, 124, 231.
- Beighton P.* The Ehlers—Danlos Syndrome. — London: William Heinemann Medical Books Ltd., 1970.
- BEIR* Report The effects on populations of exposure to low of ionizing radiation. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. — Washington DC: National Academy Press, 1980.
- Bell J., Benveniste R., Spitz I., Rabinowitz D.* Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone. Further studies. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 40, 790.
- Benda C. E.* Down's syndrome. Mongolism and its Management. — New York: Grune and Stratton, 1969.
- Benirschke K.* Spontaneous chimerism in mammals. A critical review. — *Curr. Top. Pathol.*, 1970, 51, 1.
- Benirschke K.* Chimerism, mosaicism, and hybrids. — Proceedings of the Fourth International Congress on Human Genetics, 1971. — Paris: I. C. S., 1972a, 250, 242.
- Benirschke K.* Origin and clinical significance of twinning. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1972b, 15, 220.
- Benirschke K., Driscoll S. G.* The Pathology of the Human Placenta. — New York: Springer-Verlag, 1967, p. 264.
- Benirschke K., Kim C. K.* Multiple pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 1276, 1329.
- Bennett M. J., Johnson R. D., Blan K., Chamberlain G. V. P.* Some problems of alpha-fetoprotein screening. — *Lancet*, 1978, 2, 1296.
- Berg J. M.* Causal factors in severe mental retardation. — Proceedings of the 2nd Congress on Mental Retardation, part 1. — Vienna, 1961, p. 170.
- Bergada C., Cleveland W. W., Jones H. W., Wilkins L.* Variants of embryonic testicular dysgenesis: Bilateral anorchia and the syndrome of rudimentary tests. — *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1962, 40, 521.
- Bergsma D.* (Ed.) Birth Defects Compendium (ed. 2). — New York: Alan R. Liss, 1979.
- Bernhardt I. B., Dorsey D. J.* Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in a human infant. — *Obstet. Gynecol.*, 1974, 43, 750.
- Berry A. C.* Mosaicism and the trisomy 8 syndrome. — *Clin. Genet.*, 1978, 14, 105.
- Bêthenod M., Frédérich A.* Les enfants des antiépileptiques. — *Pédiatrie*, 1975, 30, 227.
- Bevis D. C. A.* Composition of liquor amnii in hemolytic disease of the newborn. — *Lancet*, 1950, 2, 443.
- Bickers D. S., Adams R. D.* Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. — *Brain*, 1949, 72, 246.
- Bignall J. R.* Study of possible teratogenic effects of ethionamide. — *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1965, 36, 53.
- Bijlsma J. B., Wijfels J. C. H. M., Tegelaers W. H. H.* C 8 trisomy mosaicism syndrome. — *Helv. Paediatr. Acta*, 1972, 27, 281.
- Biron P., Mongeau J. G.* Familial aggregation of blood pressure and its components. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1978, 25, 29.
- Biron P., Mongeau J. G., Bertrand O.* Familial aggregation of blood pressure in adopted and natural children. — In: Epidemiology and Control of Hypertension/Ed. P. Ogelesby. — New York: Stratton International Medical Book Corp., 1975, p. 397.
- Bjerkedal T., Bahna S. L.* The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1973, 52, 245.
- Blattner P., Dar H., Nitowsky H. M.* Pregnancy outcome in women with sickle cell trait. — *J. A. M. A.*, 1977, 238, 1392.
- Bleyer W. A., Breckenridge R. T.* Studies on the detection of adverse drug reaction in the newborn. II. The effect of prenatal aspirin on newborn hemostasis. — *J. A. M. A.*, 1970, 213, 2049.

- Bloom A. D.* Induced chromosomal aberrations in man. — *Adv. Hum. Genet.*, 1972, 3, 99.
- Bloom A. D., Schmickel R., Barr M., Burdi A. R.* Prenatal detection of autosomal mosaicism. — *J. Pediatr.*, 1974, 84, 732.
- Blot W. J., Sawada H.* Fertility among female survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1972, 24, 613.
- Blumberg B. D., Golbus M. S., Hanson K. H.* The psychological sequelae of abortion performed for a genetic indication. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 122, 799.
- Blyth H. M., Dickson J. A. S.* Apple peel syndrome (congenital intestinal atresia). A family study of seven index patients. — *J. Med. Genet.*, 1969, 6, 275.
- Bobrow M., Pearson P. L., Pike M. C., El-Alfi O. S.* Length variation in the quinacrine-binding segment of human Y chromosomes of different sizes. — *Cytogenetics*, 1974, 10, 190.
- Bois E., Feingold J., Benmaz H., Briard M. L.* Congenital urinary tract malformations: Epidemiologic and genetic aspects. — *Clin. Genet.*, 1975, 8, 37.
- Bolognese R. J., Corson S. L., Fuccillo D. A., Sever J. L., Traub R.* Evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccination during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 117, 939.
- Bongiovanni A. M.* Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. — In: J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson (Eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (ed. 3). New York, McGraw-Hill, 1978, p. 868.
- Bongiovanni A. M.* Further studies of congenital adrenal hyperplasia due to 3-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. — In: H. L. Vallet, I. H. Porter (Eds.) *Genetic Mechanisms of Sexual Development*. New York: Academic Press, 1979, p. 189.
- Bongiovanni A. M., McFadden A. J.* Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. — *Fertil. Steril.*, 1960, 11, 181.
- Boon A. R., Farmer M. B., Roberts D. F.* A family study of Fallot's tetralogy. — *J. Med. Genet.*, 1972, 9, 179.
- Boon A. R., Roberts D. F.* A family study of coarctation of the aorta. — *J. Med. Genet.*, 1976, 13, 420.
- Bornstein P., Byers P. H.* Disorders of collagen metabolism. — In: P. Bondy, L. Rosenberg (Eds.) *Metabolic Control and Disease*, (ed. 8). Philadelphia: WB Saunders, 1980, p. 1089.
- Boros S. J., Reynolds J. W.* Intrauterine growth retardation following third-trimester exposure to busulfan. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 111.
- Bolt C. E., Sekhon G. S., Lubs H. A.* Unexpected high frequency of paternal origin of trisomy 21. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1975, 27, 20A.
- Boue A., Boue J.* Chromosome abnormalities and abortion. — In: A. Hollaender (Ed.) *Basic Life Sciences. IVA. Physiology and Genetics of Reproduction*, part B, New York: Plenum Press, 1974, p. 317.
- Boue J., Boue A., Lazar P.* Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. — *Teratology*, 1975a, 12, 11.
- Boue J., Boue A., Lazar P.* The epidemiology of human spontaneous abortions with chromosomal anomalies. Aging Gametes, International Symposium, 1973. — Seattle, Basal, Karger, 1975b, p. 330.
- Boue J., Boue A., Lazar P., Gueguen S.* Outcome of pregnancies following a spontaneous abortion with chromosomal anomalies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 116, 806.
- Bowen P., Lee C. S. N., Migeon C. J., Kaplan N. M., Whalley P. J., McKusick V. A., Reifstein E. C.* Hereditary male pseudohermaphroditism with hypogonadism, hypospadias, and gynecomastia (Reifstein's syndrome). — *Ann. Intern. Med.*, 1965.
- Bowman J. A., Jr., Scott R. B.* Transverse vaginal septum. Report of four cases. — *Obstet. Gynecol.*, 1954, 3, 441.

- Boyer S. H., Graham J. B.* Linkage between the X chromosome loci for glucose-6-phosphate dehydrogenase electrophoretic variation and hemophilia A. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1965, 17, 320.
- Breckenridge R. L., Riggs J. A.* Hereditary elliptocytosis with hemolytic anemia complicating pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 101, 861.
- Bredin H. C., Winchester P., McGovern J. H., Degman M.* Family study of vesicoureteral reflex. — *J. Urol.*, 1975, 113, 623.
- Brent R. L.* The effect of irradiation on the mammalian fetus. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1960, 3, 928.
- Brent R. L.* Radiations and other physical agents. — In: J. G. Wilson, F. C. Fraser (Eds.) *Handbook of Teratology* (vol. 1). New York: Plenum Press, 1977, p. 153.
- Brent R. L.* Effects of ionizing radiation on growth and development. — In: M. A. Kingberg, J. Weatherall (Ser. Eds.) *Contributions to Epidemiology and Biostatistics. I. Epidemiologic Methods for Detection of Teratogens*. New York, S. Karger, 1979, p. 147.
- Brenton D. P., Cusworth D. C., Biddle S. D., Garrod P. J., Lasley L.* Pregnancy and homocystinuria. — *Ann. Clin. Biochem.*, 1977, 14, 161.
- Brewen J. G., Preston R. J.* Analysis of X-ray induced chromosomal translocations in human and marmoset spermatogonial stem cells. — *Nature*, 1975, 253, 468.
- Brewen J. G., Preston R. J., Jones K. P., Gosslee D. G.* Genetic hazards of ionizing radiations: Cytogenetic extrapolations from mouse to man. — *Mutat. Res.*, 1973, 17, 245.
- Brock D. J. H., Sutcliffe R. G.* Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. — *Lancet*, 1972, 2, 197.
- Brodie M. J., Moore M. R., Thompson G. G., Goldberg A., Low R. A.* Pregnancy and the acute porphyrias. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1977, 84, 726.
- Brock C. G. D., Wagner H., Zuchmann M., Prader A., Armendares S., Frenk S., Aleman P., Najjar S. S., Slim M. S., Genton N., Bozic C.* Familial occurrence of persistent Mullerian structures in otherwise normal males. — *Br. Med. J.*, 1973, 1, 771.
- Brooks W. H., Meek J. C., Schimke R. N.* Gonadal dysgenesis with Grave's disease. — *J. Med. Genet.*, 1977, 14, 468.
- Brownell L. G., Shokeir M. H. K.* Inheritance of hypoplastic left heart syndrome (HLHS): Further observations. — *Clin. Genet.*, 1976, 9, 245.
- Brunell P. A., Ross A., Miller L. H., Kuo B.* Prevention of varicella by Zoster immune globulin. — *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, 1491.
- Bryan A. L., Nigro J. A., Counseller V. S.* One hundred cases of congenital absence of vagina. — *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1949, 88, 79.
- Budnick I. S., Leikin S., Hoeck L. E.* Effect in the newborn infant of reserpine administered antepartum. *Am. J. Dis. Child.*, 1955, 90, 286.
- Bulmer M. G.* The effect of parental age, parity, and duration of marriage on the twinning rate. — *Ann. Hum. Genet.*, 1958, 23, 454.
- Bulmer M. G.* *The Biology of Twinning in Man*. — Oxford: Clarendon Press, 1970.
- Bundey S. E.* Detection of heterozygotes for myotonic dystrophy. — *Clin. Genet.*, 1974, 5, 107.
- Bundey S. E., Carter C. O.* Early recognition of heterozygotes for the gene for dystrophia myotonica. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1970, 33, 279.
- Bunn H. F., Forget B. J., Ranney H. M.* *Human Hemoglobins*. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1977.
- Burrow G., Hamilton H., Hrubec Z.* Study of adolescents exposed in utero to the atomic bomb, Nagasaki, Japan. — *J. A. M. A.*, 1965, 192, 357.
- Burrow G. N., Bartoskas C., Klatskin E. H., Hrun J. A.* Children exposed in utero to propylthiouracil. — *Am. J. Dis. Child.*, 1968, 116, 161.
- Burstein R., Wasserman H. C.* The effect of Provera on the fetus. — *Obstet. Gynecol.*, 1964, 23, 931.
- Burton B. K.* Recurrence risks for congenital hydrocephalus. — *Clin. Genet.*, 1979, 16, 47.

- Cali R. W., Pratt J. H.* Congenital absence of the vagina. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 100, 752.
- Calin A., Fries J. F.* Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" W27-positive males and females. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 835.
- Cameron A. H.* The Birmingham twin survey. — *Proc. R. Soc. Lon. (Biol.)*, 1968, 61, 229.
- Campbell M., Polani P. E.* The aetiology of coarctation of the aorta. — *Lancet*, 1961, 1, 463.
- Campbell S., Johnston F. D., Holt E. M., May P.* Anencephaly: Early ultrasonic diagnosis and active management. — *Lancet*, 1972, 2, 1226.
- Campbell S., Pryse-Davies J., Collart T. M., Sellar M. J., Singer J. D.* Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. — *Lancet*, 1975, 1, 1065.
- Carpenter D. G.* The penta X (49, XXXXX) syndrome: Danger of confusing phenotype with mongolism. — *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, 330.
- Carr D. H.* Cytogenetics and the pathology of hydatidiform degeneration. — *Obstet. Gynecol.*, 1968, 33, 333.
- Carr D. H.* Chromosomes and abortion. — *Adv. Hum. Genet.*, 1971, 2, 201.
- Carson S. A., Simpson J. L., Elias S., Malinok L. R., Buttrom V. C. B. Jr., Gerbie A. B., Sarto G. E.* Genetics of Mullerian aplasia. — *Fertil. Steril.*, 1982 (in press).
- Carswell F., Kerr M. M., Hutchinson J. H.* Congenital goitre and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides. — *Lancet*, 1970, 1, 1241.
- Carter C. O.* Genetics of common single malformations. — *Br. Med. Bull.*, 1976, 32, 21.
- Carter C. O., Evans K., Pescia G.* A family study of renal agenesis. — *J. Med. Genet.*, 1979, 16, 176.
- Caspersson T., Tomakka G., Zech L.* 24 fluorescence patterns of human metaphase chromosomes: Distinguishing characters and variability. — *Hereditas*, 1971, 67, 89.
- Caspersson T., Zech L., Johannsson C., Modest E. J.* Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescing agents. — *Chromosoma*, 1970, 30, 215.
- Caspersson T., Lindsten J., Zech L., Buckton K. E., Price W. H.* Four patients with trisomy 8 identified by the fluorescence and Giemsa banding techniques. — *J. Med. Genet.*, 1972, 9, 1.
- Cavalli-Sforza L. L., Bodmer W. F.* The Genetics of Human Populations. — San Francisco: WH Freeman, 1971, p. 565.
- Cederqvist L. L., Zervoudakis I. A., Ewood L. C., Senterfit L. B., Litwin S. D.* Prenatal diagnosis of congenital rubella. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 615.
- Cervenka J., Hansen C. A., Francoisi R. A., Gorlin R. J.* Trisomy 22 with "catelye" anomaly. — *J. Med. Genet.*, 1977, 14, 288.
- Chalmers I., Campbell H., Turnbull A. C.* Use of oxytocin and incidence of neonatal jaundice. — *Br. Med. J.*, 1975, 2, 116.
- Chang J. C., Kan Y. W.* Antenatal diagnosis of sickle cell anemia by direct analysis of the sickle mutation. — *Lancet*, 1981, 2, 1125.
- Chang M. C.* Effect of pyrogen on embryonic degeneration in the rabbit. — *Fed. Proc.*, 1957, 16, 21.
- Chen A., Falek A.* Chromosome aberrations in full-term low birth weight neonates. — *Humangenetik*, 1974, 21, 43.
- Chen H., Goei G. S., Hertzlon J. H.* Family studies on congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. — *Birth Defects*, 1979, 15 (5c), 117.
- Chen Y. C., Woolley P. V. Jr.* Genetic studies on hypospadias in males. — *J. Med. Genet.*, 1971, 8, 153.
- Chitham R. G., MacIver E.* A cytogenetic statistical survey of 105 cases of mongolism. — *Ann. Hum. Genet.*, 1965, 28, 309.
- Christian J. C.* The use of twin registers in the study of birth defects. — *Birth Defects*, 1978, 14 (6a), 167.
- Clarren S. K., Smith D. W.* Congenital deformities. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1977, 24, 665.

- Clemedson C. J., Nelson A.* General biology: The adult organism. In: M. Errera, A. Forsberg (Eds.) Mechanisms in Radiobiology. II. Multicellular Organisms. — New York: Academic Press, 1961, p. 95.
- Clendenning W. E., Herdit J. R., Block J. B.* Ovarian fibromas and mesenteric cysts: Their association with basal cell cancer of the skin. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 87, 1008.
- Coffey V. P., Jessop W. J. E.* Congenital abnormalities. *Ir. J. Med. Sci.* (6th Ser.), 1955, 349, 33.
- Cohen E. N., Belleville J. W., Brown B. W.* Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: A study of operating room nurses and anesthetists. — *Anesthesiology*, 1974, 35, 343.
- Cohen B. N., Givens J. R., Wiser W. L., Wilroy R. S., Summitt R. L., Coleman S. A., Anderson R. A.* Polycystic ovarian disease, maturation arrest of spermatogenesis and Klinefelter's syndrome in siblings of a family with familial hirsutism. — *Fertil. Steril.*, 1975, 26, 1228.
- Coleman D. L., Hummerl K. P.* Studies with the mutation diabetes in the mouse. *Diabetologia*, 1967, 3, 238.
- Collier H. B., Ashford D. R., Bell R. E.* Three cases of hemolytic anemia with erythrocyte pyruvate kinase deficiency in Alberta. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1966, 95, 188.
- Collins E., Turner G.* Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. — *Lancet*, 1975, 2, 335.
- Comings D. E.* The structure of human chromosomes. — In: H. Busch (Ed.) *The Cell Nucleus*. — New York: Academic Press, 1974, p. 537.
- Comings D. E., Avelina E., Okada T. A., Wyandt H. E.* The mechanism of C- and G-banding of chromosomes. — *Exp. Cell. Res.*, 1973, 77, 469.
- Conconi F., Rowley P. T., Del Senno L., Pontremoli S., Volpato S.* Induction of globin synthesis in the thalassemia of Ferrara. — *Nature New Biol.*, 1972, 238, 83.
- Cooper H. E., Spellacy W. N., Prem K. A., Cohen W. D.* Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 100, 317.
- Cooper L. Z.* Congenital rubella in the United States. — In: S. Krugman, A. A. Gershon (Eds.) *Infections of the Fetus and the Newborn Infant*. New York: Alan R. Liss, 1975, p. 1.
- Cooper L. Z., Ziring P. R., Ockerse A. B.* Bubella: Clinical manifestations and management. — *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 118, 18.
- Copeland W. E., Wooley C. F., Ryan J. M., Runco V., Levin H. S.* Pregnancy and congenital heart disease. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 86, 107.
- Corbett T. H., Cornell R. G., Endres J. L., Lieding K.* Birth defects among children of nurse-anesthetists. — *Anesthesiology*, 1974, 41, 341.
- Cori G. T., Cori C. F.* Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. — *J. Biol. Chem.*, 1952, 199, 661.
- Corney G.* Mythology and customs associated with twins. — In: I. MacGillivray, P. P. S. Nylander, G. Corney (Eds.) *Human Multiple Reproduction*. Philadelphia: WB Saunders, 1975, p. 1.
- Corney G.* Placentation. — In: I. MacGillivray, P. P. S. Nylander, G. Corney (Eds.) *Human Multiple Reproduction*. Philadelphia: WB Saunders, 1975b, p. 40.
- Couvreur J., Desmots G.* Congenital and maternal toxoplasmosis: A review of 300 congenital cases. — *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1962, 4, 519.
- Cowan W. K.* Genetics of duodenal and gastric ulcer. — *Clin. Gastroenterol.*, 1973, 2, 539.
- Cowen J. M.* Trisomy 13 and extended survival. — *J. Med. Genet.*, 1979, 16, 155.
- Cox D. M., Niewczas-Late V., Riffell M. I., Hamerton J. L.* Chromosomal mosaicism in diagnostic amniotic fluid cell cultures. — *Pediatr. Res.*, 1974, 8, 679.
- Cozzi F., Wilkinson A. W.* Familial incidence of congenital anorectal anomalies. — *Surgery*, 1968, 64, 669.
- Crane J. P.* Familial congenital diaphragmatic hernia: Prenatal diagnostic approach and analysis of twelve families. — *Clin. Genet.*, 1979, 16, 244.

- Crombie D. L., Pinsent R. J., Slater B. C., Fleming D., Cross K. W.* Teratogenic drugs—R. C. G. P. — Survey. *Br. Med. J.*, 1970, 4, 178.
- Crombie D. L., Pinsent R. J., Fleming D. M., Rumeau-Roquette C., Goujard J., Huel G.* Fetal effects of tranquilizers in pregnancy.—*N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 198.
- Cronberg S., Nilsson I. M.* Investigation in a family with thrombasthenia of moderately severe type with 16 affected family members. — *Scand. J. Haematol.*, 1968, 5, 17.
- Crowley L. V.* An Introduction to Clinical Embryology. — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974.
- Cudworth A. G., Woodrow J. C.* Genetic susceptibility in diabetes mellitus. Analysis of the HLA association. — *Br. Med. J.*, 1976, 2, 846.
- Cutler R. E., Reiss E., Ackerman L. V.* Familial hyperparathyroidism: A kindred involving eleven cases, with a discussion of primary chief-cell hyperplasia. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 270, 859.
- Cystic Fibrosis "GAP" Conference Reports* Problems in reproductive physiology and anatomy in young adults with cystic fibrosis. — Atlanta: Cystic Fibrosis Foundation, 1975.
- Czapek E. E.* Coagulation problems. — *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1973, 11, 175.
- Daentl D. L., Passarge E.* Familial agenesis of the diaphragm. — *Birth Defects*, 1972, 8(2), 24.
- Dallaire L., Perreault G.* Hereditary multiple intestinal atresia. — *Birth Defects*, 1974, 16 (4), 259.
- Dalrymple G. V.* Microwaves. — In: G. V. Dalrymple, M. E. Gauden, G. M. Kollmargen, H. H. Vogel (Eds.) *Medical Radiation Biology* Philadelphia: WB Saunders, 1973, p. 262.
- Daly R. F.* Chromosome aberrations in 50 patients with idiopathic mental retardation and in 50 control subjects. — *J. Pediatr.*, 1970, 77, 444.
- Dar H., Winter S. T., Tal Y.* Families of children with cleft lips and palates: Concerns and counselling. — *Devel. Med. Child. Neurol.*, 1974, 16, 513.
- Darlington G. J., Bernhard H. P., Ruddle F. H.* Human serum albumin phenotype activation in mouse hepatoma-human leukocyte cell hybrids. — *Science*, 1974, 185, 859.
- Datta S., Kitzmiller J. L., Ostheimer G. W., Schoenbaum S. C.* Propranolol and parturition. — *Obstet. Gynecol.*, 1978, 51, 557.
- David T. J., O'Callaghan S. E.* Birth defects and oral hormone preparation. — *Lancet*, 1974, 1, 1236.
- Davies D. P., Gomersall R., Robertson R., Gray O. P., Turnbull A. C.* Neonatal jaundice and maternal oxytocin infusion. — *Br. Med. J.*, 1973, 3, 476.
- de Blecourt J. J., Polman A., de Blecourt-Meiderasma T.* Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. — *Ann. Rheum. Disord.*, 1961, 20, 215.
- de Grouchy J., Turleau C.* *Clinical Atlas of Human Chromosomes.* — New York: John Wiley and Sons, 1977.
- Dekaban A. S.* Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation: Tentative timetable of radiation injury to the human fetus. Part I. — *J. Nucl. Med.*, 1968, 9, 471.
- de La Chapelle A.* Analytical review: Nature and origin of males with XX sex chromosomes. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1972, 24, 71.
- de La Chapelle A., Koo G. C., Wachtel S. S.* Recessive sex-determining genes in human XX male syndrome. — *Cell*, 1978, 15, 837.
- de La Chapelle A., Schroder J., Vuopio P.* Cytogenetic and clinical aspects of trisomy-8 in bone marrow. Chromosome Identification: Proceedings of the 23rd Nobel Symposium, 1972. — New York: Academic Press, p. 201, 1973.
- Del Castillo E. G., Trabucco A., De La Balze F. A.* Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1947, 7, 493.
- Dennis N. R., Nicholas J. L., Kovar I.* Oesophageal atresia: 3 cases in 2 generations. — *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 980.

- Deppisch L. M.* Transverse vaginal septum. — *Obstet. Gynecol.*, 1972, 39, 193.
- de Rezende J., Coslovsky S., de Aguiar P. B.* Leucemia et gravidex.— *Rev. Gynecol. Obstet.*, 1965, 117, 46.
- Der Kaloustian V. M., Slim M. S., Mishalany H. G.* Familial congenital duodenal atresia (continued). — *Pediatrics*, 1974, 54, 118.
- Desmond M. M., Rogers S. F., Lindley J. E., Moyer J. H.* Management of toxemia of pregnancy with reserpine. — *Obstet. Gynecol.*, 1957, 10, 140.
- Desmonts G., Couvreur J.* L'expression clinique de l'infection chez le nouveau-né. III. Toxoplasmose congenitale. *Proceed 21st Congress de l'Association des Pediatres de la Langue Francaise*, 1967, 3, 451.
- Desmonts G., Couvreur J.* Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1110.
- De Vargas A., Evans K. A.* Vesico-ureteral reflex. Abstracts, V Inter. Conf. Birth Defects. — *Excerpta Medica, I. C. S.*, 1977, 426, 21.
- Dewhurst J.* Fertility in 47, XXX and 45, X patients. — *J. Med. Genet.*, 1978, 15, 132.
- Diamond I., Anderson M. M., McCreddie S. R.* Transplacental transmission of busulfan (Myleran) in a mother with leukemia. — *Pediatrics*, 1960, 25, 85.
- Dieulangard P., Coignet J., Vidal J. C.* Sur un cas d'ectro-phocemie, peutetre d'origine medicamentouse. — *Bull. Fed. Soc. Gynecol. Obstet. Franc.*, 1966, 18, 85.
- DiSaia P. J.* Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis. — *Obstet. Gynecol.*, 1966, 28, 469.
- Doll R., Buch J.* Hereditary factors in peptic ulcer. — *Ann. Eugen.*, 1950, 15, 135.
- Donald I., Levi S.* (Eds.) Present and Future of Diagnostic Ultrasound. — New York: John Wiley and Sons, 1975, p. 92.
- Donaldson L. B., de Alvarez R. R.* The Marfan syndrome and pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 92, 629.
- Doniach D., Roitt I. M., Polani P. E.* Thyroid antibodies and sex-chromosome anomalies. — *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1968, 61, 278.
- Doyle C. T.* The cytogenetics of 90 patients with idiopathic mental retardation/malformation syndromes and of 90 normal subjects. — *Hum. Genet.*, 1976, 33, 131.
- Dozois R. J., Kemper R. D., Dahlin D. C.* Ovarian tumors associated with the Peutz-Jeghers syndrome. — *Ann. Surg.*, 1970, 172, 233.
- Dozy A. M., Kan Y. W., Embury S. H., Mentzer W. C., Wang W. C., Lubin B., Davis J. R. Jr., Koenig H. M.* α -Globin gene organisation in blacks precludes the severe form of α -thalassemia. *Nature*, 1979, 280, 605.
- Duck S. C., Sekhon G. S., Wilbois R., Pagliara A. S., Weldon V. V.* Pseudohermaphroditism with testes and a 46, XX karyotype. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 58.
- Duehr P. A.* Herpes zoster as a cause of congenital cataract. — *Am. J. Ophthalmol.*, 1955, 39, 157.
- Duenhoelter J. H., Santos-Ramos R., Rosenfeld C. R., Coln C. D.* Prenatal diagnosis of gastrointestinal tract obstruction. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, 47, 618.
- Dumars K. W. Jr.* Parental drug usage: Effect upon chromosomes of progeny. — *Pediatrics*, 1971, 47, 1037.
- Dungy C. I., Aptekar R. G., Cann H. M.* Hereditary hydrometrocolpos with polydactyly in infancy. — *Pediatrics*, 1971, 47, 138.
- Dunn P. M.* Maternal and fetal aetiological factors in breech deliveries. *Proceedings of the 5th European Congress on Perinatal Medicine*, 1976, p. 77.
- Dupont B., Oberfield S. E., Smithwick E. M., Lee T., Levine B.* Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia. — *Lancet*, 1977, 2, 1309.
- Dutrillaux B., Lejeune J.* New techniques in the study of human chromosomes. — *Adv. Hum. Genet.*, 1975, 5, 119.
- Eaton F. P., Kontras S. B., Sommer A., Wehe R. A.* Long-term survival in trisomy 18. New chromosomal and malformation syndromes. — *Birth Defects*, 1975, 11 (5), 327.

- Ebbin A. J., Wilson M. G., Chandor S. B., Wehrle P. F.* Inadvertent rubella immunization in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 117, 505.
- Eberhard G.* Peptic ulcer in twins. A study in personality, hereditary and environment. — *Acta Psychiatr. Scand.*, 1968, (suppl.), 205, 120.
- Edgell C.-J. S., Kirkman H. N., Clemons E., Buchanan P. D., Miller C. H.* Prenatal diagnosis of linkage: Hemophilia A and polymorphic glucose-6-phosphate dehydrogenase. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1978, 30, 80.
- Edwards J. A., Gale R. P.* Camptobrachydactyly: A new autosomal dominant trait with two probable homozygotes. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1972, 24, 464.
- Edwards J. H.* The simulation of Mendelism. *Acta Genet. Statistica*, 1960, 10, 63.
- Edwards J. H., Harnden D. G., Cameron A. H., Crosse V. M., Wolff O. H.* A new trisomic syndrome. — *Lancet*, 1960, 1, 787.
- Edwards M. J., Wanner R. A.* Extremes of temperature. In: J. G. Wilson, F. C. Fraser (Eds.) *Handbook of Teratology* (vol. 1): General Principles and Etiology. — New York: Plenum Press, 1977, p. 421.
- Edwards R. H.* Familial inguinal hernia. — *Birth Defects*, 1974, 10(4), 329.
- Eichenwald H. F.* A study of congenital toxoplasmosis: With particular emphasis on clinical manifestations, sequelae and therapy. — In: *Human Toxoplasmosis, Conference on Clinical Aspects and Diagnostic Problems of Toxoplasmosis in Paediatrics*. — Copenhagen: Einar Munksgaard Forlag, 1960.
- Eichenwald H. F., McCracken G. H., Kindberg S. J.* Virus infections of the newborn. — *Prog. Med. Virol.*, 1967, 9, 35.
- Einhorn J., Hulten M., Lindsten J., Wicklund H.* Clinical and cytogenetic investigation in children of parents treated with radioiodine. — *Acta Radiol.*, 1972, 2, 193.
- Elek S. D., Stern H.* Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. — *Lancet*, 1974, 1, 1.
- Elias S., Simpson J. L.* Evaluation and clinical management of patients at apparent increased risk for spontaneous abortions. — In: I. H. Porter, E. B. Hook (Eds.) *Embryonic and Fetal Death*. New York: Academic Press, 1980, p. 331.
- Elias S., Yanagi R.* Cardiovascular defects. — In: J. D. Schulman, J. L. Simpson (Eds.) *Genetic Diseases in Pregnancy*. New York: Academic Press, 1981, p. 197.
- Elias S., Gerbie A. B., Simpson J. L., Nadler H. L., Sabbagha R. E., Shkolnik A.* Genetic amniocentesis in twin gestations. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980a, 138, 169.
- Elias S., Mazur M., Sabbagha R., Simpson J. L.* The prenatal diagnosis of hereditary ichthyosis. — *Clin. Genet.*, 1980b, 17, 275.
- Elias S., LeBeau M., Simpson J. L., Martin A. O.* Chromosome analysis of ectopic human conceptuses. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 141, 698.
- Elshove J., van Eck J. H. M.* Aangeboren misvormingen, met name gespleten lip met of zonder gespleten verhemelte, bij kinderen van moeders met epilepsie. — *Ned. Tijdschr. Geneeskr.*, 1974, 115, 1374.
- Embil J. A., Ozere R. L., Haldane E. V.* Congenital cytomegalovirus infection in two siblings from consecutive pregnancies. — *Pediatr.*, 1970, 77, 417.
- Engel E., Forbes A. P.* Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries. *Medicine* (Baltimore), 1965, 44, 135.
- Epstein C. J.* Mammalian oocytes: X chromosome activity. — *Science*, 1969, 163, 1078.
- Epstein C. J.* Genetic counseling—past, present and future. — In: K. Moghissi (Ed.) *Birth Defects and Fetal Development, Endocrine and Metabolic Factors*. Springfield: Charles C. Thomas, 1974, p. 268.
- Epstein C. J., Golbus M. S.* Prenatal diagnosis of genetic diseases. — *Am. Sci.*, 1977, 65, 703.
- Epstein C. J., Golbus M. S.* The prenatal diagnosis of genetic disorders. — *Ann. Rev. Med.*, 1978, 29, 117.

- Erickson J. D.* Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order. — *Ann. Hum. Genet.*, 1978, 41, 289.
- Erickson J. D., Cochran W. M., Anderson C. E.* Birth defects and printing. — *Lancet*, 1978, 1, 385.
- Evans H. J., Buckton K. E., Spowart G., Carothers A. D.* Heteromorphic X chromosomes in 46, XX males: Evidence for the involvement of X—Y interchange. — *Hum. Genet.*, 1979, 49, 11.
- Falconer D. S.* Introduction to Quantitative Genetics. — New York: The Ronald Press Company, 1960, p. 165.
- Falthalla M. F.* Factors in the causation and incidence of ovarian cancer. — *Obstet. Gynecol.*, 1972, 27, 751.
- Farkas L. G.* Hypospadias. — Prague: Czech Publ. Acad. Sci., 1967.
- Feinleib M., Garrison R., Borhani N., Rosenman R., Christian J.* Studies of hypertension in twins. — In: Ogelsby (Ed.) *Epidemiology and Control of Hypertension*. New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corp., 1975, p. 3.
- Feldman G. L., Weaver D. D., Lovrien E. W.* The fetal trimethadione syndrome. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1977, 29, 41A.
- Feldman H. A.* Toxoplasmosis. — *Pediatr.*, 1958, 22, 559.
- Feldman H. A.* Congenital toxoplasmosis. — *N. Engl. J. Med.*, 1963, 269, 1212.
- Ferguson-Smith M. A.* Testis and intersexuality. In: D. Hubble *Paediatric Endocrinology*. — Oxford, Blackwell, 1969, p. 359.
- Fernandez-Cavo L.* Effect of increase or decrease of body temperature and hypoxia on pregnancy in the rat. — *Fertil. Steril.*, 1958, 9, 455.
- Fessas P. H., Doxiadis S. A., Valaes T.* Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient infants. — *Br. Med. J.*, 1962, 5289, 1359.
- Filly R. A., Golbus M. S., Carey J. C., Hall J. G.* Short-limbed dwarfism: Ultrasonographic diagnosis by mensuration of fetal femoral length. — *Radiology*, 1974, 138, 653.
- Finlay H. V. L., Maudsley R. H., Busfield P. J.* Dislocatable hip and dislocated hip in the newborn infant. — *Br. Med. J.*, 1967, 4, 377.
- Firshein S. I., Hoyer L. W., Lazarchick J., Forget B. G., Hobbins J. C., Clyne L. P., Pitlick F. A., Muir W. A., Merkatz I. R., Mahoney M. J.* Prenatal diagnosis of classic hemophilia. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 937.
- Fisher S., Rifkover M., Noar J.* Factor XIII deficiency with severe hemorrhagic diathesis. — *Blood*, 1966, 28, 34.
- Fleet W. F. Jr., Benz E. W. Jr., Karzon D. T., Lefkowitz L. B., Herrmann K. L.* Fetal consequences of maternal rubella immunization. — *J. A. M. A.*, 1974, 227, 621.
- Fondeur M., Finsen C., Triebel W. A., White M. A.* Post-partum mental illness: Controlled study. — *Arch. Neurol.*, 1957, 77, 503.
- Ford C. E.* Mosaics and chimeras. — *Br. Med. Bul.*, 1969, 25, 104.
- Ford C. E., Searle A. G., Evans E. P., West B. J.* Differential transmission of translocations induced in spermatogonia of mice by irradiation. — *Cytogenetics*, 1969, 8, 447.
- Ford E. H. R.* Human Chromosomes. New York, Academic Press, 1973.
- Forfar J., Nelson M.* Epidemiology of drugs taken by pregnant women: drugs that may affect the fetus adversely. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 633.
- Forget B. G., Benz E. J., Skoultchi A., Baglioni C., Housman D.* Absence of messenger RNA for β -globin chain in β^0 -thalassaemia. — *Nature*, 1974, 247, 379.
- Forrest J. M., Menser M. A.* Recent implications of intrauterine and postnatal rubella. *Aust. Paediatr. J.*, 1975, 11, 65.
- Fox M. S., Littlefield J. W.* Reservations concerning gene therapy. — *Science*, 1974, 173, 195.
- Foy H. M., Kenny G. E., Wentworth B. B., Johnson W. L., Grayston J. T.* Isolation of mycoplasma hominis, T-strains and cytomegalovirus from the cervix of pregnant women. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 635.
- Fraser F. C.* The multifactorial/threshold concept — uses and misuses. — *Teratol.*, 1976, 14, 3, 267.

- Fraser F. C., Fainstat T. D. Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. — *Pediatrics*, 1951, 8, 527.
- Fraser F. C., Hunter A. D. W. Etiologic relations among categories of congenital heart malformations. — *Am. J. Cardiol.*, 1975, 36, 793.
- Fraser G. R. Our genetical "load" A review of some aspects of genetic malformations. — *Ann. Hum. Genet.*, 1962, 25, 387.
- Fraser J. L., Watt H. J. Megaloblastic anemia in pregnancy and the puerperium. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1964, 89, 532.
- Fraumeni J. F., Jr., Grundy G. W., Creagum E. T., Everson R. B. Six families prone to ovarian cancer. — *Cancer*, 1975, 36, 364.
- Freeman M. G., Ruth G. J. SS disease, SC disease, and CC disease—Obstetric considerations of treatment. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1969, 12, 134.
- Frey G. H. The familial occurrence of endometriosis. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, 73, 418.
- Friedland J., Perle G., Saiter A., Schneck L., Volk B. W. Screening for Tay-Sachs disease in utero using amniotic fluid.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1971, 136, 1297.
- Friedman W. F. Vitamin D and the supravalvular aortic stenosis syndrome.—*Adv. Teratol.*, 1968, 3, 85.
- Frolen H. Genetic effects of ^{90}Sr on various stages of spermatogenesis in mice. — *Acta Radiol.*, 1970, 9, 596.
- Fryns J. P., Casaer P., Van Den Berghe H. Mosaic 13 trisomy due to de novo 13/13 translocation with subsequent fission. Karyotype: 46, XX, — 13, + t(13;13)(p11; q11)/46, XX, del(13)(p11). — *Hum. Genet.*, 1979, 46, 237.
- Fuchs F. Genetic information from amniotic fluid constituents. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1966, 9, 565.
- Fuchs F., Riis P. Antenatal sex determination. — *Nature*, 1956, 177, 330.
- Fujimori H. Influence of kanamycin on hearing acuity in the neonate and suckling. Presented at the Tenth Anniversary of the Kanamycin Conference. — Tokyo, 1967.
- Gal I., Kirman B., Steen J. Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. — *Nature*, 1967, 216, 83.
- Gal I., Sharman I. M., Pryse-Davies J. Vitamin A in relation to human congenital malformation. — *Adv. Teratol.*, 1972, 5, 143.
- Galjaard H., Fernandez J., Jahodova M., Koster J. F., Niermeijer M. F. Prenatal diagnosis of genetic disease. — *Bull. Eur. Soc. Hum. Genet.* (Nov.), 1972, p. 79.
- Galjaard H., Hoogeveen A., Keijzer W., Dewit-Verbeek E., Vlek-Noot C. The use of quantitative cytochemical analyses in rapid prenatal detection and somatic cell genetic studies of metabolic diseases. — *Histochem. J.*, 1974, 6, 491.
- Ganguin G., Rempt E. Streptomycinbehandlung in der Schwangerschaft und ihre Auswirkung auf des Gehör des Kindes. — *Z. Laryng. Rhinol.*, 1970, 49, 496.
- Gardner G. H., Greene R. R., Ranney B. The histiogenesis of endometriosis. — *Obstet. Gynec.*, 1953, 1, 615.
- Gardner L. I. Polysomy X masquerading as Down's syndrome: The necessity of being earnest about karyotype analysis in the diagnosis of mongolism.—*Am. J. Dis. Child*, 1979, 133, 253.
- Garrett M. J. Teratogenic effects of combination chemotherapy. — *Ann. Intern. Med.*, 1974, 80, 667.
- Garrod A. E. Inborn errors in metabolism (Croonian lectures). — *Lancet*, 1908, 2, 1, 73, 142.
- Gartler S. M., Liskay R. M., Campbell B. K., Sparkes R., Gant N. Evidence of two functional X chromosomes in human oocytes. — *Cell Differ.*, 1972, 1.
- Gaulden M. E. Genetic effects of radiation. — In: G. V. Dalrymple, M. E. Gaulden, G. M. Kollmargen, H. H. Vogel (Eds.) *Medical Radiation Biology*. New York: WB Saunders, 1973, p. 52.
- Gaulden M. E., Murry R. C. Medical radiation and possible adverse effects on the human embryo. — In: R. E. Meyn, H. R. Withers (Eds.) *Radiation Biology in Cancer Research*. New York: Raven Press, 1980, p. 277.

- Gaulden M. E., Read C. B. Linear dose-response of acentric chromosomes fragments down to 1R of X-rays in grasshopper neuroblasts, a potential mutagen-tests system. — *Mutat. Res.*, 1978, 49, 55.
- Geary W. L., Weed J. C. Congenital atresia of the uterine cervix. — *Obstet. Gynecol.*, 1973, 42, 213.
- Gehrz R. C., Marker S. C., Knorr S. O., Kalis J. M., Balfour H. H. Jr. Specific cell-mediated immune defect in active cytomegalovirus infection of young children and their mothers. — *Lancet*, 1977, 2, 844.
- Georgy F. M., Viechnicki M. B. Absence of an ovary and uterine tube. — *Obstet. Gynecol.*, 1974, 44, 441.
- German J., Kowal A., Ehlers K. H. Trimethadione and human teratogenesis. — *Teratology*, 1970, 3, 349.
- German J., Simpson J. L., McLemore G. Abnormalities of human sex chromosomes. I. A ring Y without mosaicism. *Ann. Genet.*, 1973, 16, 225.
- German J. L., Simpson J. L., Chaganti R. S. K., Summitt R. L., Reid L. B., Merkatz I. R. Genetically determined sex-reversal in 46, XY humans. — *Science*, 1978, 202, 53.
- German J., Simpson J. L., Morillo-Cucci G., Passarge E., De Mayo A. P. Testicular feminization and inguinal hernia. — *Lancet*, 1973, 1, 891.
- Gershon E. S., Targum S. O., Kessler L. R., Mazure C. M., Bunney W. E. Jr. Genetic studies and biologic strategies in the affective disorders. — *Prog. Med. Genet.*, 1977, 2, 401.
- Giesler C. F., Buehler J. H., Depp R. Alpha-antitrypsin deficiency. Severe obstructive lung disease and pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1977, 49, 31.
- Gill W. B., Schumacher G. F. B., Bibbo M. Pathological semen and anatomical abnormalities of the genital tract in human male subjects exposed to diethylstilbestrol in utero. — *J. Urol.*, 1977, 117, 477.
- Gilman P. A. Hemolysis in the newborn infant resulting from deficiencies of red blood cell enzymes: Diagnosis and management. — *J. Pediatr.*, 1974, 84, 625.
- Gitlin D., Biasucci A. Development of γ G, γ A, M, β 1c/ β 1A, C'1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, antitrypsin, orosomucoid D-lipoprotein, α 2-macroglobulin, and pre-albumin in the human conceptus. *J. Clin. Invest.*, 1969, 48, 1433.
- Gitlin D., Boesman M. Serum fetoprotein, albumin, and gamma-globulin in the human conceptus. — *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 1826.
- Glastone G. C., Hordof A., Gersony W. M. Propranolol administration during pregnancy: Effects on the fetus. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 962.
- Glaser L. H., Lewis A. P. R. A case of familial incidence of ectopia vesicae. — *Br. Med. J.*, 1961, 2, 1333.
- Glass R. H., Golbus M. S. Habitual abortion. — *Fertil. Steril.*, 1978, 29, 257.
- Glass R. H., Kase N. G. Absence of immune phenomenon in gonadotropin-resistant hypogonadism. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 115.
- Goebelsmann U., Zachmann M., Davajan V., Israel R., Mestman J. H., Mishel D. R. Male pseudohermaphroditism consistent with 17, 20-desmolase deficiency. — *Gynecol. Invest.*, 1976, 7, 138.
- Goetsch C. A evaluation of amnioprotein as an abortifacient. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962, 83, 1474.
- Golbus M. S. The antenatal diagnosis of genetic disorders. — In: R. Glass (Ed.) *Office Gynecology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976, p. 80.
- Golbus M. S., Hall B. D. Failure to diagnose achonoroplasia in utero. — *Lancet*, 1974, 1, 629.
- Golbus M. S., Koerper M. A., Hall B. D. Failure to diagnose osteopetrosis in utero. — *Lancet*, 1976, 2, 1246.
- Golbus M. S., Laros R. K. Jr. Hemoglobinopathies and hemolytic anemias. In: *uterio*. — *Lancet*, 1976, 2, 1246.
- Golbus M. S., Laros R. K. Jr. Hemoglobinopathies and hemolytic anemias. In: J. D. Shulman, J. L. Simpson (Eds.) *Genetic Diseases in Pregnancy: Maternal Effects and Fetal Outcome*. — New York: Academic Press, 1981, p. 90.

- Golbus M. S., Bachman R., Wiltse S., Hall B. D.* Tetraploidy in a liveborn infant. — *J. Med. Genet.*, 1976, 13, 329.
- Golbus M. S., Hall B. D., Filly R. A., Postkanzer L. B.* Prenatal diagnosis of achrochromogenesis. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 464.
- Golbus M. S., Loughman W. D., Epstein C. J., Holsbach G., Stephens J. D., Hall B. D.* Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. — *N. Engl. J. Med.*, 1979a, 300, 157.
- Golbus M. S., Sagebiel R. W., Filly R. A., Gindhart T. D., Hall J. G.* Prenatal diagnosis of congenital bullous ichthyosiform erythroderma (epidemiolytic hyperkeratosis) by fetal skin biopsy. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 93.
- Golbus M. S., Stephens J. D., Mahoney M. J., Hobbins J. C., Haseltine F. P., Caskey C. T., Banker B. Q.* Failure of fetal creatine phosphokinase as a diagnostic indicator of Duchenne muscular dystrophy. — *N. Engl. J. Med.*, 1979b, 300, 860.
- Goldstein L., Murphy D. P.* Etiology of ill health in children born after maternal pelvic irradiation. II. Defective children born after post-conceptual maternal irradiation. — *Am. J. Roentgenol.*, 1929, 22, 322.
- Golonka J. E., Goodman A. D.* Coexistence of primary ovarian insufficiency, primary adrenocortical insufficiency and idiopathic hyperparathyroidism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1968, 28, 79.
- Goodman S. I., Mace J. W., Turner B., Garrett W. J.* Antenatal diagnosis of argininosuccinic aciduria. — *Clin. Genet.*, 1973, 4, 236.
- Gorlin R. J.* Classical chromosome disorders. — In: J. J. Yunis (Ed.) *New Chromosomal Syndrome*. New York: Academic Press, 1977, p. 60.
- Gorlin R. J., Cervenka J., Prozansky S.* Facial clefting and its syndromes. — *Birth Defects*, 1971, 7(7), 3.
- Godsen C. M., Brock D. J. H.* Morphology of rapidly-adhering amniotic-fluid cells as an aid to its diagnosis of neural-tube defects. — *Lancet*, 1977, 1, 919.
- Gottlieb-Jensen K.* Peptic Ulcer: Genetic and Epidemiological Aspects based on Twin Studies. — Copenhagen: Munksgaard, 1972.
- Gottesman T. T., Shields J.* Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point. — New York: Academic Press, 1972.
- Gonjard J., Rumeau-Rouquette C.* First-trimester exposure to progestagen/estrogen and congenital malformations. — *Lancet*, 1977, 1, 482.
- Graber A. L., Jacobs K.* Familial hyperparathyroidism. Medical and surgical considerations. — *J. A. M. A.*, 1968, 20, 542.
- Graham J. B.* Genotype assignment (carrier detection) in the hemophilias. — *Clin. Haematol.*, 1978, 8, 115.
- Granroth G.* Defects of the central nervous system in Finland. IV. Association with diagnostic X-ray examinations. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 133.
- Greenberg L. H., Tanaka K. R.* Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. — *J. A. M. A.*, 1964, 188, 423.
- Greenberg M., Jacobzinger H., Pakter J., Weisl B. A. G.* Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza. New York, 1957. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1958, 76, 897.
- Gregg N.* Congenital cataracts following German measles in the mother. *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.*, 1941, 3, 35.
- Greulich W. W.* Heredity in human twinning. — *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1934, 19, 391.
- Griffith F.* The significance of pneumococcal types. — *J. Hyg. (Lond.)*, 1928, 27, 113.
- Griscom N. T.* Possible radiologic approaches to fetal diagnosis and therapy. — *Clin. Perinatol.*, 1974, 11, 435.
- Gropp A.* Fetal mortality due to aneuploidy, irregular meiotid segregation in the mouse. — In: A. Boue, C. Thibault (Eds.) *Symposium on Chromosomal Errors in Relation to Reproductive Failure*. Paris: INSERM, 1975a, p. 255.
- Gropp A.* Chromosomal animal model of human disease. Fetal trisomy and developmental failure. — In: L. Berry, D. E. Poswillo (Eds.) *Teratology*. Berlin: Springer, 1975b, p. 17.

- Grottum K. A., Hovig T., Holmsen H., Abrahamsen A. F., Jeremie M., Seip N. Wiscott-Aldrich syndrome: Qualitative defects and short platelet survival. — *Br. J. Haematol.*, 1969, 17, 373.
- Grumbach M. M., Ducharme J. R., Moloshok R. E. On the fetal masculinizing action of certain oral progestins. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1959, 19, 1369.
- Gunning J. E. The DES story. *Obstet. Gynecol.*, 1976, 31, 827.
- Guthrie R. D., Aase J. M., Asper A. O., Smith D. W. The 4p-syndrome. A clinically recognizable chromosomal deletion syndrome. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 122, 424.
- Haas G. M. Hepato-adrenal necrosis with intranuclear inclusion bodies, report of a case. — *Am. J. Pathol.*, 1935, 11, 127.
- Habib A., McCarthy J. S. Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 808.
- Hack M., Brish M., Serr D. M., Insler V., Salomy M., Lunenfeld B. Outcome of pregnancy after induced ovulation. Follow-up of pregnancies and children born after clomiphene therapy. — *J. A. M. A.*, 1972, 220, 1329.
- Hall J. G., Pauli R. M., Wilson K. M. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. — *Am. J. Med.*, 1980, 68, 122.
- Hamerton J. L. Robertsonian translocation: Evidence on segregation from family studies. — In: P. Jacobs, W. H. Price, P. Law (Eds.) *Human Population Cytogenetics*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1970, p. 63.
- Hamerton J. L. *Human Cytogenetics* (vols 1 and 2). — New York: Academic Press, 1971.
- Hamerton J. L., Canning N., Ray M., Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. — *Clin. Genet.*, 1975, 8, 223.
- Hamon A., Dinno N. Dicephalus dipus tribrochius, conjoined twins in a female infant. — *Birth Defects*, 1978, 14(6a), 213.
- Hansen H. Variability of reproductive casualty in maternal phenylalaninemia. — *Early Hum. Dev.*, 1978, 2, 51.
- Hanshaw J. B. Congenital cytomegalovirus infection. A fifteen year perspective. — *J. Infect. Dis.*, 1974, 123, 555.
- Hanshaw J. B. Herpesvirus hominis infection in the fetus and the newborn. — *Am. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 546.
- Hanshaw J. B., Scheiner A. P., Moxley A. W., Gaev L., Abel V., Scheiner B. School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 468.
- Hanson J. W. Fetal hydantoin syndrome. — *Teratology*, 1976, 13, 185.
- Hanson J. W., Smith D. W. The fetal hydantoin syndrome. — *J. Pediatr.*, 1976, 87, 285.
- Hanson J. W., Myrianthopoulos N. C., Harvey M. A. S., Smith D. W. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 662.
- Hara Y., Sasaki M. A note on the origin of extra chromosomes in trisomies 13 and 21. — *Proc. Japan Acad.*, 1975, 51, 295.
- Harlap S. Ovulation induction and congenital malformations. — *Lancet*, 1976, 2, 964.
- Harlap S., Prywes R., Davies A. M. Birth defects and oestrogens and progestones in pregnancy. — *Lancet*, 1975, 1, 682.
- Harley J. D., Mutton P., Irvine S., Gupta J. D. Maternal enzymes of galactose metabolism and the "inexplicable" infantile cataract. — *Lancet*, 1974, 2, 259.
- Harper P., Bias W. B., Hutchinson J. R., McKusick V. A. ABH Secretor status of the fetus: A genetic marker identifiable by amniocentesis. — *J. Med. Genet.*, 1971, 8, 438.
- Harper P. S., Dyken P. R. Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor. — *Lancet*, 1972, 2, 53.
- Hart C. W., Nauton R. F. The ototoxicity of chloroquine phosphate. — *Arch. Otolaryngol.*, 1964, 80, 407.

- Harter C. A., Benirschke K.** Fetal syphilis in the first trimester. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 124, 705.
- Hartz S. C., Heinonen O. P., Shapiro S., Siskind V., Slone D.** Antenatal exposure to neprobamate and chlorthalidopoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 726.
- Harvold B., Hauge M.** Hereditary factors elucidated by twin studies. In: J. V. Neel, M. W. Shaw, W. J. Schull (Eds.) *Genetics and the Epidemiology of Chronic Diseases*. Public Health Service Publication No 1163. — Washington, D. C., US Government Printing Office, 1965, p. 385.
- Harvey M. A. S., Huntley R. M. C., Smith D. W.** Familial monozygotic twinning. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 246.
- Hassold T. J.** A cytogenetic study of repeated abortions. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1980, 32, 723.
- Hecht F., Case M. P., Lourien E., Higgins J., Thuline A., Melnyk J.** Nonrandomness of translocations in man. — *Science*, 1968, 161, 371.
- Heggie A. D.** Growth inhibition of human embryonic and fetal rat bones in organ culture by rubella virus. — *Teratology*, 1977, 15, 47.
- Heinonen O. P., Slone D., Shapiro S.** Birth Defects and Drugs in Pregnancy. — Littleton: Massachusetts, Public Sciences Group, 1977.
- Heinonen O. P., Slone D., Monson R. R., Hook E. B., Shapiro S.** Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 67.
- Hellstrom B., Lindsten J., Nilsson K.** Prenatal sex-hormone exposure and congenital limb-reduction defects. — *Lancet*, 1976, 2, 372.
- Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C.** Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilberstrol therapy with tumor appearance in young women. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 878.
- Heremans G. F. P., Moolenaar A. J., Van Gelderen H. H.** Female phenotype in a male child due to a 17-hydroxylase deficiency. — *Arch. Dis. Child.* 1976, 51, 721.
- Hertig A. T.** Implantation of the human ovum: The histogenesis of some aspects of spontaneous abortion. — In: *Progress in Infertility/Eds. S. J. Behrman, R. W. Kistner.* — Ed. 2. — Boston: Little, Brown and Company, 1975, p. 411.
- Hertig A. T., Rock J.** On the development of the early human ovum with special reference to the trophoblast of the previllous stage: A description of seven normal and five pathologic ova. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1944, 47, 149.
- Hertig A. T., Rock J., Adams E. C., Mulligan W. J.** On the preimplantation stages of the human ovum. A description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development. — *Contrib. Embryol.*, 1954, 35, 199.
- Hertig A. T., Rock J., Adams E. C., Menkin M. C.** Thirty-four fertilized human ova, good, bad and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. A study of biologic wastage in early human pregnancy. — *Pediatrics*, 1959, 23, 202.
- Herzog A., Detre T.** Psychotic reactions associated with childbirth. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1976, 37, 229.
- Heston L. L.** Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. — *Br. J. Psychiatry.*, 1966, 112, 819.
- Hibbard L. T.** Maternal mortality due to cardiac disease. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1975, 18, 27.
- Hildebrandt R. J., Sever I. L., Margileth A. M., Callaghan C. A.** Cytomegalovirus in the normal pregnant woman — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1967, 98, 1125.
- Hill C. R.** The possibility of hazard in medical and industrial applications of ultrasound. — *Br. J. Radiol.*, 1968, 41, 561.
- Hill R.** Drugs ingested by pregnant women. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 654.
- Hill R. M., Verniaud W. M., Horning M. G., McCylley L. B., Morgan N. F.** Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 127, 645.

- Hill W. C., Pearson J. W. Outpatient intravenous heparin therapy for antepartum iliofemoral thrombophlebitis. — *Obstet. Gynecol.*, 1974, 37, 785.
- Hilliard G. D., Harris R. E., Gilstrap L. C., Shoumaker R. D. Myotonic muscular dystrophy in pregnancy. — *South Med. J.*, 1977, 70, 446.
- Hirgurashi M., Iijima K., Ishikawa N., Hoshina H., Watanabe N. Incidence of chromosome aberrations in 12,319 newborn infants in Tokyo. — *Hum. Genet.*, 1979, 46, 163.
- Hirschhorn K., Cooper H. L., Firschein I. Deletion of short arms of chromosome 4—5 in a child with defects of midline fusion. — *Humangenetik*, 1965, 1, 479.
- Hobbins J., Grannum P., Berkowitz R., Silverman R., Mahoney M. D. Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134, 331.
- Hobbins J. C., Mahoney M. J. Fetal blood drawing. — *Lancet*, 1975, 2, 107.
- Hoffman W., Grospietsch G., Kuhn W. Thalidomide and female genital malformations. — *Lancet*, 1976, 2, 794.
- Hohler C. W., Doherty R. A., Lea J., Newhouse J., Felix J. Ultrasound placental site in relation to bloody taps in midtrimester amniocentesis. — *Obstet. Gynecol.*, 1978, 52, 555.
- Holmberg L., Henriksson P., Ekelund H., Astedt B. Coagulation in the human fetus. Comparison with term newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1974, 85, 860.
- Holzgreve W., Carey J. C., Hall B. D. Warfarin-induced fetal abnormalities. — *Lancet*, 1976, 2, 914.
- Hook E. B. Differences between rates of trisomy 21 (Down syndrome) and other chromosomal abnormalities diagnosed in livebirths and in cells cultured after second trimester amniocentesis — suggested explanations and implications for genetic counseling and program planning. — *Birth Defects*, 1978a, 14 (6c), 249.
- Hook E. B. Spontaneous death of fetuses with chromosomal abnormalities diagnosed prenatally. — *N. Engl. J. Med.* 1978b, 299, 1036.
- Hook E. B. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. — *Obstet. Gynecol.*, 1981, 58, 282.
- Hook E. B., Chambers G. M. Estimated rates of Down syndrome in live-births by one year maternal age intervals for mothers aged 20—49 in a New York State study—implications of the risk figures for genetic counseling and cost-benefit analysis of prenatal diagnosis programs. — *Birth Defects*, 1977, 13(3a), 123.
- Hook E. B., Hamerton J. L. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies—differences between studies—results by sex and by severity of phenotypic involvement. — In: *Population Cytogenetic Studies in Humans*/Eds. E. B. Hook, I. H. Porters. — New York: Academic Press, 1977, p. 63.
- Horstmann D. M., Liebhaver H., LeBouvier G. L., Rosenberg D. A., Halstead S. B. Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. — *N. Engl. J. Med.* 1970, 283, 771.
- Hosli P. Microtechniques for rapid prenatal diagnosis in early pregnancy. — In: *Birth Defects*/Eds. A. G. Motulsky, W. Lenz. Amsterdam: Excerpta Medica, 1974, p. 226.
- Hsu L. Y. F., Alter A. V., Hirschhorn K. Trisomy 8 in bone marrow cells of patients with polycythemia vera and myelogenous leukemia. — *Clin. Genet.*, 1974, 6, 258.
- Hsu L. Y. F., Hirschhorn K. The trisomy 22 syndrome and the cat eye syndrome. — In: *New Chromosomal Syndromes*/Ed. J. J. Yunis. New York: Academic Press, 1977, p. 339.
- Hsu L. Y. F., Hirschhorn K., Goldstein A., Barcinski M. A. Familial chromosomal mosaicism, Genetic aspects. — *Ann. Hum. Genet.*, 1970, 33, 343.
- Hsu L. Y. F., Shapiro L. R., Gertner M., Lieber E., Hirschhorn K. Trisomy 22: A clinical study. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 12.
- Huchns E. R., Dance D., Beaven G. H., Keil J. V., Hecht F., Motulsky A. G. Human embryonic hemoglobins. — *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1964, 29, 327. — *Nature*. 201, 1095.

- Hutchinson F., Pollard E.* Physical principles of radiation action. — In: Mechanisms in Radiology. I. "General Principles/Eds. M. Errera, A. Forssberg. New York: Academic Press, 1961, p. 1.
- Imperato-McGinley J., Guerrero L., Gautier T., Peterson R. E.* Steroid-5 α -reductase deficiency in man: An inherited form of male pseudohermaphroditism. — *Science*, 1974, 186, 1213.
- Ingeljinger F. J.* Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 198.
- Insley J., Bird G. W. G., Harper P. S., Pearse G. W.* Prenatal predictions of myotonic dystrophy. — *Lancet*, 1976, 1, 806.
- Iselius L.* Trisomy 22 in a newborn girl with multiple malformations. — *Hereditas*, 1978, 89, 269.
- Ives E. J., as cited in Carter C. O.* What's new in genetic counseling. — In: J. W. Littlefield, J. de Grouchy (Eds.) Birth Defects I. C. S. 432. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978, p. 407.
- Jablón S.* Radiation. — In: Persons at High Risk of Cancer: An Approach to Cancer Etiology and Control/Ed. J. F. Fraumeni. New York: Academic Press, 1975, p. 151.
- Jackson A. D. M., Fisch I.* Deafness following maternal rubella. Results of a prospective investigation. — *Lancet*, 1958, 2, 1241.
- Jackson J. F., Currier R. D., Terasaki P. I., Morton N. E.* Spinocerebral ataxia and HLA linkage: Risk prediction by HLA typing. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1138.
- Jackson S. M.* Ovarian dysgerminomas in three generations. — *J. Med. Genet.*, 1967, 4, 112.
- Jacob F., Monod J.* Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. — *J. Mol. Biol.*, 1961, 3, 318.
- Jacobs P. A.* Epidemiology of chromosome abnormalities in man. — *Am. J. Epidemiol.*, 1977, 105, 180.
- Jacobs P. A., Melville M., Ratcliffe S., Keay A. J., Syme J.* A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. — *Ann. Hum. Genet.*, 1974, 37, 359.
- Jacobs P. A., Frackiewicz A., Law P., Hilditch C. J., Morton N. E.* The effect of structural aberrations of the chromosomes on reproductive fitness in man. — *Clin. Genet.*, 1975, 8, 169.
- Jacobs P. A., Hassold T. J., Matsuyama A. M., Newlands I. M.* Chromosome constitution of gestational trophoblastic disease. — *Lancet*, 1978, 2, 49.
- Jacobson B. D.* Hazards of norethindrone therapy during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962, 84, 962.
- Jacobson C. B., Berlin C. M.* Possible reproductive detriment in LSD users. — *J. A. M. A.*, 1972, 222, 1367.
- Jagger J.* Ultraviolet effects. — In: Medical Radiation Biology/Eds. G. V. Dalrymple, M. E. Gaulden, G. M. Kollmorgen, H. H. Vogel, Philadelphia: WB Saunders, 1973, p. 44.
- James W. H.* Secular changes in dizygotic twinning rates. — *J. Biosoc. Sci.*, 1972, 4, 427.
- Janerich D. T.* Anencephaly and maternal age. — *Am. J. Epidemiol.*, 1972, 95, 319.
- Janerich D. T., Piper J. M., Glebatis D. M.* Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 697.
- Janerich D. T., Dugan J. M., Standfast S. J., Strite L.* Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. — *Br. Med. J.*, 1977, 1, 1058.
- Janz D.* The teratogenic risk of antiepileptic drugs. — *Epilepsia*, 1975, 16, 159.
- Janz D., Fuchs U.* Are antiepileptic drugs harmful when given during pregnancy? — *Ger. Med. Mon.*, 1964, 9, 20.
- Jentgens H.* Antituberculose chemotherapie and Schwangerschaftsabbruch. — *Prax. Klin. Pneumol.*, 1973, 27, 479.
- Jespersen C. S., Littauer J., Sagild U.* Measles as a cause of fetal defects. A retrospective study ten measles epidemics in Greenland. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1977, 66, 367.

- Johnson H. H. C., McAllister J. E.* Familial hemolytic icterus occurring during pregnancy. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1951, 65, 377.
- Johnson R. C., Abelson R. B.* Intellectual, behavioral, and physical characteristics associated with trisomy, translocation, and mosaic types of Down's syndrome. — *Am. J. Ment. Defic.*, 1969, 75, 852.
- Johnson R. T.* Effects of viral infection on the developing nervous system. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 599.
- Johnson V. P., Aceto T., Likness C.* Trisomy 14 mosaicism: Case report and review. — *Am. J. Med. Genet.*, 1979, 3, 331.
- Johnstone R. E., Kreindler T., Johnstone R. E.* Hyperparathyroidism during pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1972, 40, 580.
- Jones G. E. S., de Moraes-Ruebsen M.* A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 104, 597.
- Jones H. W., Jr., Park I. J.* A classification of special problems in sex differentiation. — *Birth Defects*, 1971, 7(6), 113.
- Jones H. W., Jr., Scott W. M.* Hermaphroditism, Genital Anomalies, and Related Endocrine Disorders (ed. 2). — Baltimore: Williams and Wilkins, 1971.
- Jones H. W., Jr., Wheelless C. R.* Salvage of the reproductive development of the Mullerian ducts: 1868—1968—2068. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 104, 348.
- Jones J. E., Harris R. E.* Diagnostic evaluation of syphilis during pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 54, 611.
- Jones K. L., Smith D. W., Ulleland C. N., Streissguth A. P.* Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. — *Lancet*, 1973, 1, 1267.
- Jones K. L., Smith D. W., Streissguth A. P., Myrriantopolous N. C.* Outcome in offspring of chronic alcoholic women. — *Lancet*, 1974, 1, 1076.
- Jorgeson R. J., Salinas C. F.* Empiric recurrence risks and gastroschisis. — *Birth Defects*, 1979, 15(5c), 145.
- Kaback M. M., Leonard C. O., Parmely T. H.* Intrauterine diagnosis: Comparative enzymology of cells cultivated from maternal skin, fetal skin, and amniotic fluid cells. — *Pediatr. Res.*, 1971, 5, 366.
- Kaffe S., Hsu L. Y. F., Hirschhorn K.* Trisomy 21 mosaicism in a woman with two children with trisomy 21 Down's syndrome. — *J. Med. Genet.*, 1974, 11, 378.
- Kahler R. L.* Cardiac disease. In: G. N. Burrow, T. F. Ferris (Eds.) *Medical Complications during Pregnancy*. — Philadelphia: WB Saunders, 1975, p. 105.
- Kajii T., Ferrier A.* Cytogenetics of aborters and abortuses. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 131, 33.
- Kajii T., Mayland J., Mikamo K.* Chromosome anomalies in three successive abortuses due to parental translocation t(13q—18q⁺). — *Cytogenet. Cell Genet.*, 1974, 13, 426.
- Kajii T., Nikawa N.* Origin of triploidy and tetraploidy in man: Cases with chromosome markers. — *Cytogenet. Cell Genet.*, 1977, 18, 109.
- Kajii T., Ohama K.* Androgenetic origin of hydatidiform mole. — *Nature*, 1977, 268, 633.
- Kajii T., Ohama K.* Inverse maternal age effect in monosomy X. — *Hum. Genet.*, 1979, 51, 147.
- Kajii T., Ohama K., Niikawa N., Ferrier A., Sugandha A.* Banding analysis of abnormal karyotypes of spontaneous abortions. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1973, 25, 539.
- Kalter M.* Interplay of intrinsic and extrinsic factors. — In: *Teratology: Principles and Techniques*/Eds. G. J. Wilson, Warlany J. — Chicago: University of Chicago Press, 1965, p. 57.
- Kan Y. W., Dozy A. M.* Antenatal diagnosis of sickle-cell anemia by DNA analysis of amniotic-fluid cells. — *Lancet*, 1978, 2, 910.
- Kan Y. W., Golbus M. S., Dozy A. M.* Prenatal diagnosis of α -thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1165.

- Kan Y. W., Golbus M. S., Trecartin R.* Prenatal diagnosis of sickle-cell anemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1039.
- Kan Y. M., Nathan D. G., Cividalli G., Crookston M. C.* Concentration of fetal red blood cells from a mixture of maternal and fetal blood by anti-i serum—an aid to prenatal diagnosis. — *Blood*, 1974a, 43, 411.
- Kan Y. W., Valenti C., Carnazza V., Guidotti R., Rieder R. F.* Foetal blood sampling in utero. — *Lancet*, 1974b, 1, 79.
- Kan Y. W., Dozy A. M., Varmus H. E., Taylor J. M., Holland J. P., Lie-Indo L. E., Ganesan J., Todd D.* Deletion of α -globin genes in haemoglobin-H disease demonstrates multiple α -globin structural loci. — *Nature*, 1975a, 255, 255.
- Kan Y. W., Golbus M. S., Klein P., Dozy A. M.* Successful application of prenatal diagnosis in a pregnancy at risk for homozygous-thalassemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1975b, 292, 1096.
- Kan Y. W., Holland J. P., Dozy A. M., Varmus H. E.* Demonstration of non-functional β -globin m-RNA in homozygous β^0 -thalassemia. — *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1975c, 72, 5140.
- Kanagasuntheram R., Dassanayake A. G. S.* Nature of the obstructing membrane in primary cryptomenorrhea. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonwealth.*, 1958, 65, 487.
- Kanof A.* Ehlers-Danlos syndrome: Report of a case with suggestion of a possible causal mechanism. — *Am. J. Dis. Child.*, 1952, 83, 197.
- Karkinen-Jaaskelainen M., Saxon L.* Maternal influenza, drug consumption, and congenital defects of the central nervous system. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 118, 815.
- Karp L. E., Rothwell R., Conrad S. H., Hoehn H. W., Hickok D. E.* Ultrasonic placental localization and bloody taps in midtrimester amniocentesis for prenatal genetic diagnosis. — *Obstet. Gynecol.*, 1977, 50, 589.
- Kass E. H., Zinner S. H., Margulius H. J., Lee Y. H., Rosner B., Dunner A.* Familial aggregation of blood pressure and urinary kallikrein in early childhood. — In: *Epidemiology and Control of Hypertension/Ed. P. Oglesby.* — New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, 1975, p. 359.
- Kato H.* Mortality in children exposed to the A bombs while in utero. — *Am. J. Epidemiol.*, 1971, 93, 435.
- Kaufman R. E., Olansky D. C., Wiesner P. J.* The FTA-ABS (IgM) test for neonatal congenital syphilis: A critical review. — *J. Am. Vener. Dis. Assoc.*, 1974, 1, 79.
- Kaveggia E. G., Durkin M. V., Pendleton E., Optiz J. M.* Diagnostic/genetic studies on 1224 patients with severe mental retardation. — *Proceedings of the 3rd Congress of the International Association of Scientists, Study of Mental Deficiency II, The Hague, 1973.* — Warsaw: Polish Medical Publishers, 1975, p. 82.
- Kazazian H. H., Kaback M. M., Woodhead A. P., Leonard C. O., Nersesian W. S.* Further studies in the antenatal detection of sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. — *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1972, 28, 337.
- Kelly T., Rary J. M.* Mosaicism tetraploidy in two-year-old female. — *Clin. Genet.*, 1974, 6, 221.
- Kendall A. G., Charlow G. F.* Red cell pyruvate kinase deficiency: Adverse effect of oral contraceptives. — *Acta Haematol. (Basel)*, 1977, 57, 116.
- Kennedy P. A., Jr.* Hypospadias: A twenty year review of 489 cases. — *J. Urol.*, 1961, 85, 814.
- Kent B. K.* Ectopic pregnancy in a congenitally defective tube with absence of the ipsilateral ovary. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1956, 72, 1150.
- Kerber I. J., Warr O. S., Richardson C.* Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve. — *J. A. M. A.*, 1968, 203, 157.
- Kernis M. M.* Principles of teratology. — *Obstet. Gynecol. Annu.*, 1971, 1, 1.
- Kety S. S., Matthysse S., Kidd K. K.* Genetic counseling for schizophrenic patients and their families. — In: *Controversy in Psychiatry/Eds. J. P. Brody, H. K. H. Brodie.* — Philadelphia: WB Saunders, 1978, p. 776.
- Kibrick S., Gooding G. W.* Pathogenesis of infection with herpes simplex virus with special reference to nervous tissue. — In: *Slow, Latent and Tempe-*

- rature Virus Infections. National Institute of Neurologic Diseases and
 Blindness, Monograph N 2, 1965, p. 143.
- Kimmel C. A., Wilson J. G., Schumacher H. J.* Studies on metabolism and identification of the causative agent in aspirin teratogenesis in the rat. — *Teratology*, 1971, 4, 15.
- Kirman B. H.* The clinical assessment of mental handicap. — *Br. J. Psychiatr., Spec. Pub.*, 1975, 9, p. 337.
- Kitabatake T.* Retrospective survey on medical irradiation and leukemogenesis in Japan. — *Tohoku J. Exp. Med.*, 1966, 90, 25.
- Klee J. G.* Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. — *Lancet*, 1979, 2, 423.
- Klein H. G., Aledort L. M., Bouma B. N., Hoyer L. W., Zimmerman T. S., DeMets D. L.* A cooperative study for the detection of the carrier state of classic hemophilia. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 959.
- Klemetti A.* Definition of congenital malformations and detection of associations with maternal factors. — *Early Hum. Dev.*, 1977, 1, 117.
- Klemetti A., Saxon L.* The Finnish Register of Congenital Malformations. — Helsinki: Health Services Research of the National Board of Health in Finland, 1970.
- Klinger H. P., Glasser M.* Correlation of maternal contraceptive history with chromosomes, sex ratio, and anthropometric measurements of the fetus and neonate. — In: *Population Cytogenetics/Eds. E. B. Hook, I. H. Porter.* — New York: Academic Press, 1977, p. 27.
- Klock L. E., Rachelefsky G. S.* Failure of rubella herd immunity during an epidemic. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 69.
- Knapp K., Lenz W., Nowack E.* Multiple congenital abnormalities. — *Lancet*, 1962, 2, 725.
- Knill-Jones R. P., Rodriguez L. V., Moir D. D., Spence A. A.* Anaesthetic practice and pregnancy. — *Lancet*, 1972, 1, 1326.
- Knoth W., Knoth-Born R. C.* Familiare ultero-cutane leiomyomatose. — *Z. Hautkr.*, 1964, 37, 191.
- Knudson A. G., Jr., Strong L. C., Anderson D. E.* Heredity and cancer in man. — *Prog. Med. Genet.*, 1973, 9, 113.
- Kohn G., Mayall B., Miller M., Mellman W.* Tetraploid-diploid mosaicism in a surviving infant. — *Pediatr. Res.*, 1967, 1, 461.
- Kohn G., Taysi T., Atkins T. E., Mellman W. J.* Mosaic mongolism. I. Clinical correlations. — *J. Pediatr.* 1970, 76, 874.
- Kolibash A. J., Ruiz D. E., Lewis R. P.* Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in pregnancy. — *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, 791.
- Koos B. J., Longo L. D.* Mercury toxicity in the pregnant woman, fetus, and newborn infant. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126, 390.
- Kopelman A. E., McCullar F. W., Heggeness L.* Limb malformations following maternal use of haloperidol. — *J. A. M. A.*, 1975, 231, 62.
- Koppe J. G., Bosman W., Oppers V. M., Spaans F., Klosterman G. I.* Epilepsie en aangeboren afwijkingen. — *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1973, 117, 220.
- Krarup T.* Effect of 9, 10 dimethyl-1, 2-benzanthracene on the mouse ovary. Ovarian tumorigenesis. — *Br. J. Cancer*, 1970, 24, 168.
- Kriel R. L., Gates G. A., Wulff H., Powell N., Poland J. D., Chin T. D. Y.* Cytomegalovirus isolations associated with pregnancy wastage. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 885.
- Kringlen E.* Hereditary and environment in the functional psychoses. — London: Heinemann Medical Books Ltd., 1967.
- Kroe C. J., Goldberg E. H.* H-Y male antigen: Detection in eight-cell mouse embryos. — *Science*, 1976, 193, 1134.
- Krugman S., Katz S. L.* Rubella immunization: A five-year progress report. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1375.
- Kucerova M.* Long-term cytogenetic and clinical control of a child following intrauterine irradiation. — *Acta Radiol. (Ther.)*, 1970, 9, 353.
- Kuenssberg E. V.* Are duodenal ulcer and chronic bronchitis family diseases? — *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1962, 55, 299.

- Kueppers F.* Inherited differences in alpha₁-antitrypsin. — In: Genetic Determinants of Pulmonary Disease/Ed. S. D. Litwin. New York: Marcel Dekker, 1978, p. 23.
- Kuleshov N. P.* Chromosomal anomalies in infants dying during the perinatal period and premature newborn. — *Hum. Genet.*, 1976, 31, 151.
- Lamba P. A., Sood N. N.* Congenital microphthalmus and colobomata in maternal vitamin A deficiency. — *J. Pediatr. Ophthalmol.*, 1968, 5, 115.
- Lamon J. M., Lenke R. R., Levy H. L., Schulman J. D., Shih V. E.* Selected metabolic diseases. — In: Genetic Diseases in Pregnancy. Maternal Effects and Fetal Outcome/Eds. J. D. Schulman, J. L. Simpson. — New York: Academic Press, 1981, p. 2.
- Lancet* Classification and nomenclature of malformation. — *Lancet*, 1974a, 1, 798, editorial.
- Lancet* What becomes of the XXY male?—*Lancet*, 1974b, 2, 1297, editorial.
- Landesman R., Scherr L.* Congenital polycystic kidney disease in pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1956, 8, 673.
- Lang D. J.* The association of indirect inguinal hernia with congenital cytomegalic inclusion disease. — *Pediatrics*, 1966, 38, 913.
- Lang D. J., Dummer J. F., Hartley D. P.* Cytomegalovirus in semen. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 121.
- Langer H.* Repeated congenital infection with *Toxoplasma gondii*. — *Obstet. Gynecol.*, 1963, 21, 318.
- Langman M. J. S.* Blood groups and alimentary disorders.—*Clin. Gastroenterol.*, 1973, 2, 497.
- Langman M. J. S., Doll R.* ABO blood groups and secretor in relation to clinical characteristics of peptic ulcer. — *Gut*, 1965, 6, 270.
- Laros R. K., Kalstone C.* Sick cell- -thalassemia and pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1971, 37, 67.
- Laurence K. M., Carter C. O., David P. A.* Major central nervous system malformations in South Wales. II. Pregnancy factors, seasonal variation, and social class effect. — *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1968, 22, 212.
- Laurence K. M., Miller M., Voules M., Evans K., Carter C.* Hormonal pregnancy tests and neural tube malformations. — *Nature*, 1971, 233, 495.
- Lauritsen J. G.* Aetiology of spontaneous abortion: A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortions and their parents. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1976 (Suppl.), 52, 3.
- Lawler S. D., Pickthal V. J., Fisher R. A., Povey S., Evans M. W., Szulman A. E.* Genetic studies of complete and partial hydatidiform moles. — *Lancet*, 1979, 2, 500.
- Laxova R., Ridler M. A. C.* Aetiological aspects of mental defect. — Proc. 3rd Congress International Association Scientific Study Mental Deficiency, Volume II, The Hague, 1973. — Warsaw: Polish Medical Publishers, 1975, p. 12.
- Laxova R., Ridler M. A. C., Brown-Bravery M.* An etiological survey of the severely retarded Hertfordshire children who were born between January 1, 1965, and December 31, 1967. — *Am. J. Med. Genet.*, 1977, 1, 75.
- Lea D. E.* Actions of Radiations on Living Cells. — New York: Cambridge University Press, 1962.
- Leao J. C., Bargmann G. L., Neu R. L., Kajit T., Gardner L. I.* New syndrome associated with partial deletion of short arm chromosome 41. — *J. A. M. A.*, 1967, 202, 434.
- Leck I.* Incidence of malformations following influenza epidemics. — *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1963, 17, 70.
- Leck I.* Causation of neural tube defects: Clues from epidemiology. — *Br. Med. Bull.*, 1974, 30, 158.
- Leck I., Steward J. K.* Incidence of neoplasms in children born after influenza epidemics. — *Br. Med. J.*, 1972, 4, 631.
- Leck I., Hay S., Witte J. J., Greene J. C.* Malformations recorded on birth certificates following A2 influenza epidemics. — *Public Health Rep.*, 1969, 84, 971.

- Leduc B., Van Campenhaut J., Simard R.* Congenital absence of the vagina. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 100, 512.
- Lee P. A., Gareis F. J.* Evidence for partial 21-hydroxylase deficiency among heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 41, 415.
- Lee T. G., Warren B. H.* Antenatal diagnosis of hydraencephaly by ultrasound. Correlation with ventriculography and computed tomography. — *JCU*, 1977, 5, 271.
- Legator M. S., Connor T. H., Stoeckel M.* Detection of mutagenic activity of metronidazole and niridazole in body fluids of humans and mice. — *Science*, 1975, 188, 1148.
- Leinikki P., Heinonen K., Pettay O.* Incidence of cytomegalovirus infection in early childhood. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1972, 4, 1.
- Lejeune J., Gautier M., Turpin R.* Les chromosomes humains in culture de tissue. — *Comp. Rendu Acad. Sci.*, 1959, 248, 602.
- Lejeune J., Berger R., Archambault L., Gorin R., Turpin R.* Mosaïque chromosomique, promblem radioinduite in utero. — *Comp. Rendu Acad. Sci.*, 1964, 259, 485.
- Lemire R. J., Leoser J. D., Leach R. W., Alvord E. C.* Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System. — New York: Harper and Row, 1975.
- Lenke R. R., Levy H. L.* International survey of maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1979, 31, 76a.
- Lenz W.* Kindliche Missbildungen nach Medikament-Einnahme während der Gravidität. — *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1961, 86, 2555.
- Levi S.* Ultrasonic assessment of the high rate of human multiple pregnancy in the first trimester. — *JCU*, 1976, 4, 3.
- Levin J. N.* Amphetamine ingestion with biliary atresia. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 430.
- Levin M. J., Ozman M. N., Moore M. G., Daniels H. B., Scheer K.* Diagnosis of congenital rubella in utero. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1187.
- Levine L. S., Zachmann M., New M. I., Prader A., Pollak M. S., O'Neill G. J., Yang S. Y., Oberfeld S. E., Dupont B.* Genetic mapping of the 21-hydroxylase deficiency gene with the HLA linkage group. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 911.
- Levine S. C., Filly R. A., Golbus M. S.* Ultrasonography for guidance of amniocentesis in genetic counseling. — *Clin. Genet.*, 1978, 14, 133.
- Levy E. P., Cohen A., Fraser F. C.* Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects. — *Lancet*, 1973, 1, 611.
- Lewis R. B., Schulman J. D.* Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. — *Lancet*, 1973, 2, 1159.
- Li F., Hanshaw J. B.* Cytomegalovirus infection among migrant children. — *Am. J. Epidemiol.*, 1967, 86, 137.
- Li F. P., Rappaport A. H., Fraumeni J. F., Jensen R. D.* Familial ovarian cancer. — *Lancet*, 1970, 2, 235.
- Liban E., Abramovici A.* Fetal membrane adhesions and congenital malformations. — In: *Drugs and Fetal Development/Eds. M. A. Klingberg, A. Abramovici, J. Chemke.* New York: Plenum Press, 1972, p. 337.
- Linder D., McGraw B. K., Hecht F.* Parthenogenic origin of benign ovarian teratomas. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 63.
- Lindquist R.* Trisomy 8 in the chronic phase of Philadelphia negative chronic myelocytic leukaemia. — *Scand. J. Haematol.*, 1973, 21, 109.
- Lloyd D. C., Dolphin G. W.* Radiation-induced chromosome damage in human lymphocytes. — *Br. J. Int. Med.*, 1977, 34, 261.
- Lodi A.* Contributo clino statistico sulle malformazioni della vagina osservate nella Clinica Obstetrica e Ginecologica di Milano del 1906 al 1950. — *Ann. Obstet. Gynecol.*, 1951, 73, 1246.
- Long S. Y.* Does LSD induce chromosomal damage and malformation? A review of the literature. — *Teratology*, 1972, 6, 75.

- Loveday B. J., Barr J. A., Aitken J.* The intrauterine demonstration of duodenal atresia by ultrasound. — *Br. J. Radiol.*, 1975, 48, 1031.
- Lowe C. R.* Congenital malformations among infants born to epileptic women. — *Lancet*, 1973, 1, 9.
- Lubinsky M. S.* Female pseudohermaphroditism and associated anomalies. — *Am. J. Med. Genet.*, 1980, 6, 123.
- Lurain J., Piver M. S.* Familial ovarian cancer. — *Gynecol. Oncol.*, 1979, 8, 185.
- Lyle W. H.* Penicillamine in pregnancy. — *Lancet*, 1978, 1, 606.
- Lynch H. T., Krush A. J.* Carcinoma of the breast and ovary in three families. — *Surg.-Gynecol. Obstet.*, 1971, 133, 644.
- Lynch H. T., Krush A. J., Guirgis H.* Genetic factors in families with combined gastrointestinal and breast cancer. — *Am. J. Gastroenterol.*, 1973, 59, 31.
- Lynch H. T., Krush A. J., Larsen A. L., Magnuson C. W.* Endometrial carcinoma: Multiple primary malignancies, constitutional factors, and heredity. — *Am. J. Med. Sci.*, 1966, 252, 381.
- Lynch H. T., Krush A. J., Harlan W. L., Sharp E. A.* Association of soft sarcoma, leukemia, and brain tumors in families affected with breast cancer. — *Am. Surg.*, 1973, 39, 199.
- Lyon I. C. T., Gardner R. J. M., Veale A. M. O.* Maternal histidinemia. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 581.
- Lyon M. F.* Gene action in the mammalian X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). — *Nature*, 1961, 190, 372.
- Marby C. C.* Maternal phenylketonuria. — Presented at the 13th Conference of Collaborative Study of Children Treated for PKU, 1978.
- Machin G. A.* Chromosome abnormality and perinatal death. — *Lancet*, 1974, 1, 549.
- Machin G. A., Crolla J. A.* Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period. — *Hum. Genet.*, 1974, 23, 183.
- MacMahon B.* Data on the etiology of acute intussusception in childhood. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1955, 7, 430.
- MacMahon B.* Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. — *J. Natl. Canc. Inst.*, 1962, 28, 1173.
- MacMahon B., Cole P., Brown J.* Etiology of human breast cancer. A review. — *J. Natl. Canc. Inst.*, 1973, 50, 21.
- Macri J. N.* Alpha-fetoprotein prenatal screening in the United States. — In: J. E. Haddow, J. N. Macri (Eds.) *Proceeding of Second Scarborough Conference: Alpha-fetoprotein serum screening in pregnancy.* Scarborough, Maine, Foundation for Blood Research, 1978, p. 9.
- Macri J. N., Haddow J. E., Weiss R. P.* Screening for neural tube defects in the United States. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 133, 119.
- Magenis R. E., Hecht R., Mulham S., Jr.* Trisomy 13(D) syndrome. Studies on parental age, sex ratio, and survival. — *J. Pediatr.*, 1968, 73, 222.
- Magnelli N. C.* Cytogenetics of 50 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies and 50 normal subjects. — *Clin. Genet.*, 1976, 9, 169.
- Mahoney M. J., Hobbins J. C.* Prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome) with fetoscopy and ultrasound. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 258.
- Mahoney M. J., Hobbins J. C.* Fetoscopy and fetal blood sampling. — In: *Genetic Disorders and the Fetus*/Ed. A. Milunsky. New York: Plenum, 1979, p. 501.
- Mahoney M. J., Haseltine F. P., Hobbins J. C., Banker B. Q., Caskey C. T., Golbus M. S.* Prenatal diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 968.
- Malinak L. R., Buttram V. C. B. Jr., Elias S., Simpson J. L.* Heritable aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 137, 332.
- Mandel W., Evans E. W., Walford R. L.* Dissecting aortic aneurysm during pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1954, 251, 1059.

- Manson M. M., Logan W. P. D., Loy R. M.* Rubella and other virus infections during pregnancy. Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subjects, N. 101. — London: Her Majesty's Stationery Office, 1960.
- Marchant J.* Influence of the strain of ovarian grafts on the induction of breast and ovarian tumors in F1 NB C57 B1 \times 1F hybrid mice by 9 : 10-dimethyl-1 : 2-benzanthracene. — Br. J. Cancer, 1959, 13, 306.
- Mareck A., Graf M.* Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. — N. Engl. J. Med., 1976, 295, 841.
- Martin A. O., Ford M. M., Khalil N. T., Turk K. B., McIntyre M. N.* 46, XX/47, XX, +14 mozaicism in a liveborn infant. — J. Med. Genet., 1977, 14, 214.
- Martin M. E.* Puerperal mental illness, a follow-up study of 75 cases. — Br. Med. J., 1958, 2, 737.
- Marynowski A., Sianoazeczka E.* Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated for tuberculosis. — Ginekol. Pol., 1972, 43, 713.
- Mast H., Quakernack K., Lenfers M., Hagen C.* Der Einfluss des Geburtsverlaufes auf den Icterus neonatorum. — Geburtshilfe Frauenheilkd., 1974, 31, 443.
- Mattei J. F.* Origin of the extra chromosome in trisomy 21. — Hum. Genet., 1979, 46, 107.
- Mattingly R. F., Staft A.* Cancer risk in diethylstilbestrol-exposed offspring. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, 126, 543.
- McBride W. G.* Thalidomide and congenital abnormalities. — Lancet, 1961, 2.
- McBride W. G.* Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. — Med. J. Aust., 1972, 1, 492.
- McConnell R. B.* Gastric and duodenal ulcer. — In: The Genetics of the Gastrointestinal Disorders. London: Oxford University Press, 1966, p. 76.
- McCracken G. H., Jr., Shinefield H. R.* Immunoglobulin concentrations in newborn infants with congenital cytomegalovirus inclusions disease. — Pediatrics, 1965, 36, 933.
- McCran D. J., Marchant D. J., Bardawil W. A.* Ovarian carcinoma in three teen-age siblings. — Obstet. Gynecol., 1974, 43, 132.
- McCurdy P. R.* Abnormal hemoglobins and pregnancy. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1964, 90, 891.
- McElin T. W., Mussey R. D., Watkins C. H.* Splenectomy during pregnancy, with a report of 5 cases and review of the literature. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1950, 59, 1036.
- McGraw B. K., Hecht F., Harnden D., Teplitz R. L.* Somatic rearrangements of chromosome 14 in human lymphocytes. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1975, 72, 2071.
- McIlroy D. M., Ward I. V.* Three cases of imperforate human occurring in one family. — Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), 1930, 23, 633.
- McIntosh R., Merritt K. K., Richards M. R., Samuels M. H., Bellows M. T.* The incidence of congenital malformations: A study of 5,964 pregnancies. — Pediatrics, 1954, 14, 505.
- McKusick V. A.* Heritable Disorders of Connective Tissue (ed. 4). — St. Louis: CV Mosby, 1972.
- McKusick V. A.* Mendelian Inheritance in Man (ed. 5). — Baltimore: John Hopkins Press, 1978.
- McKusick V. A., Hall J. G., Char F.* The clinical and genetic characteristics of homocystinuria. — In: Inherited Disorders of Sulphur Metabolism/Eds. N. A. J. Carson, D. N. Raine. London: Churchill Livingstone, 1971, p. 179.
- McKusick V. A., Ruddle F. H.* The status of the gene map of the human chromosomes. — Science, 1977, 196, 390.
- McKusick V. A., Weilbaecher R. G., Gragg G. W.* Recessive inheritance of a congenital malformation syndrome. — J. A. M. A., 1968, 204, 113.
- Meadow S. R.* Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs. — Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), 1970, 63, 48.
- Mecke S., Passarge E.* Encephalocele, polycystic kidneys, and polydactyly as an autosomal recessive trait simulating certain other disorders: The Meckel syndrome. — Ann. Genet., 1971, 14, 97.

- Mecklenburg R. S., Krueger P. M.* Extensive genitourinary anomalies associated with Klippel-Feil syndrome. — *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 92.
- Medical Research Council Working Party on Amniocentesis:* An assessment of the hazards of amniocentesis. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1978, 85 (Suppl.), 2, 1.
- Mennuti M. T., Shepard T. H., Mellman W. J.* Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1975, 46, 194.
- Menser M. A., Forrest J. M., Bransby R. D.* Rubella infection and diabetes mellitus. — *Lancet*, 1978, 1, 57.
- Mentzer W. C., Collier E.* Hydrops fetalis associated with erythrocyte G-6-PD deficiency and maternal ingestion of Fava beans and ascorbic acid. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 565.
- Meyer M. B., Tonascia J. A.* Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 494.
- Meyers J. D.* Congenital varicella in term infants Risk reconsidered. — *J. Infect. Dis.*, 1974, 129, 245.
- Michaelson S. M.* Mutagenic and developmental effects of RF and MW energy. — In: *Advances in Biological Effects and Dosimetry of Low Energy Electromagnetic Fields/Eds. A. Rindi, M. Grandolfo, S. M. Michaelson.* London: Plenum, 1978, in press.
- Michels V. V., Riccardi V. M.* Twin recurrence and amniocentesis: Male and MZ heritability factors. — *Birth Defects*, 1978, 14 (6a), 201.
- Migeon B. R., Kennedy J. F.* Evidence for the inactivation of the X-chromosome early in the development of the human female. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1975, 27, 33.
- Mikkelsen M., Stene J.* Genetic counselling in Down's syndrome. — *Hum. Hered.*, 1970, 20, 457.
- Milham S. Jr., Elledge W.* Maternal methimazole and congenital defects in children. — *Teratology*, 1972, 5, 125.
- Milkovich L., van den Berg B. J.* Effects of prenatal meprobamate and chlor-diazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development.— *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 1268.
- Milkovich L., van den Berg B. J.* An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 125, 244.
- Milkovich L., van den Berg B. J.* Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 637.
- Miller J. H. D., Nevin N. C.* Congenital malformation and anticonvulsant drugs.— *Lancet*, 1973, 1, 328.
- Miller M., Hall J. G.* Possible maternal effect of neurofibromatosis. — *Lancet*, 1978, 2, 1071.
- Miller O. J.* Chromosome eighteen p-syndrome. — In: D. Bergsma (Ed.) *Birth Defects Atlas and Compendium*, National Foundation March of Dimes (ed. 2). — Baltimore: Williams and Wilkins, 1979, p. 245.
- Miller O. J., Miller D. A., Warburton D.* Application of new staining techniques to the study of human chromosomes. — *Prog. Med. Genet.*, 1973, 9, 1.
- Miller O. J., Breg W. R., Warburton D., Miller D. A., De Capoa A., Allderice P. W., Davis J., Klinger H. D., McGilvray E., Allen F. H.* Partial deletion of the short arm of chromosome number 4 (4p-). Clinical studies in five unrelated patients. — *J. Pediatr.*, 1970, 77, 792.
- Miller O. J., Schreck R. R., Beiser S. M., Erlanger B. F.* Immunofluorescent studies of chromosome banding with antinucleoside antibodies. — In: *Chromosome Identification/Eds. T. Casperson, L. Zech.* — New York: Academic Press, 1973, p. 43.
- Miller R. W.* Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb. — *Pediatrics*, 1956, 18, 1.
- Miller R. W.* Delayed radiation effects in atomic-bomb survivors. — *Science*, 1969, 166, 569.

- Miller R. W. Epidemiological conclusions from radiation toxicity studies. — In: *Late Effects of Radiation*/R. J. M. Fry, D. Grahn, M. L. Groem, J. H. Rust. — London: Taylor and Francis, 1970.
- Miller R. W. Cola colored babies: Chlorobiphenyl poisoning in Japan. — *Teratology*, 1971, 4, 211.
- Miller W. I. Recombinant DNA and the pediatrician. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 1.
- Milunsky A. (Ed.) Genetic disorders and the fetus. — New York: Plenum Press.
- Milunsky A., Atkins L. The frequency of chromosomal abnormalities diagnosed prenatally. — In: *Population Cytogenetics: Studies in Humans*/Eds. E. B. Hook, I. H. Porter. — New York: Academic Press, 1977, p. 11.
- Milunsky A., Graef J. W., Gaynor M. F., Jr. Methotrexate-induced congenital malformations, with a review of the literature. — *J. Pediatr.*, 1968, 72, 790.
- Milunsky A., Tulchinsky D. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 2-hydroxylase deficiency. — *Pediatrics*, 1977, 59, 768.
- Mishalany H. G., Der Kaloustian V. M., Ghandour M. Familial congenital duodenal atresia. — *Pediatrics*, 1970, 46, 629.
- Mishalany H. G., Najjar F. B. Familial jejunal atresia: Three cases in one family. — *J. Pediatr.*, 1968, 73, 753.
- Mitelman F., Hartley-Asp B., Ursing B. Chromosome aberrations and metronidazole. — *Lancet*, 1976, 2, 802.
- Mjølnerod O. K., Rasmussen K., Dommerud S. A., Gjeruldsen S. T. Congenital connective-tissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy. — *Lancet*, 1971, 1, 673.
- Modlin J. F., Brandling-Bennett A. D., Witte J. J., Campbell C. C., Meyers J. D. A review of 5 years' experience with rubella vaccine in the United States. — *Pediatrics*, 1975, 55, 1.
- Modlin J. F., Herrmann K., Brandling-Bennett A. D., Eddins D. L., Hayden G. F. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 972.
- Mondorf L., Faber M. The influence of radiation on human fertility. — *J. Reprod. Fert.*, 1968 (Suppl.), 15, 165.
- Monif G. R. G., Sowards D. L., Eitzman D. V. Serologic and immunologic evaluation of neonates following maternal influenza infections during the second and third trimesters of gestation. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, 114, 239.
- Monson R. R. Familial factors in peptic ulcer, the occurrence of ulcer in relatives. — *Am. J. Epidemiol.*, 1970, 91, 453.
- Monson R. R., Rosenberg L., Hartz S. C., Shapiro S., Heinonen O. P., Slone D. Diphenylhydantoin and selected congenital malfunctions. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1049.
- Montgomery R., Youngblood L., Medearis D. N., Jr. Recovery of cytomegalovirus from the cervix in pregnancy. — *Pediatrics*, 1972, 49, 524.
- Moore A., Sherman M. M., Strongin M. J. Hereditary spherocytosis with hemolytic crisis during pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, 47 (Suppl.), 19.
- Moore K. L. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. — Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Moore M. K., Engel E. Clinical cytogenetic and autoradiographic studies in 10 cases with rare chromosome disorders. III. Cases 6,7 and 8. — *Ann. Genet.*, 1970, 13, 207.
- Mories A. An investigation into the Ehlers-Danlos syndrome. — University of Edinburgh, 1954, thesis.
- Morris J. M., Mahesh B. V. Further observations on the syndrome, "testicular feminization". — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 87, 731.
- Morris N. Hexamethonium compounds in the treatment of pre-eclampsia and essential hypertension during pregnancy. — *Lancet*, 1953, 1, 322.
- Morrison J. C., Wiser W. L. The effect of maternal partial exchange transfusion on the infants of parents with sickle cell anemia. — *J. Pediatr.*, 1976a, 89, 286.
- Morrison J. C., Wiser W. L. The use of prophylactic partial exchange transfusion in pregnancies associated with sickle cell hemoglobinopathies. — *Obstet. Gynecol.*, 1976b, 48, 516.

- Morrison S., Morris J. Nature essential hypertension.—Lancet, 1960, 2, 289.
- Morton N. E., Chung C. S., Mi M. P. Genetics of interracial crosses in Hawaii. III. Monographs in Human Genetics. — New York: S. Karger, 1967.
- Motulsky A. G. Frequency of sickling disorders in U. S. blacks. — N. Engl. J. Med., 1973, 288, 31.
- Motulsky A. G. The genetic hyperlipidemias. — N. Engl. J. Med., 1976, 294, 823.
- Motulsky A. G. The genetic of common diseases. — In: Genetic Epidemiology/Eds. N. E. Morton, C. S. Chung. New York: Academic Press, 1978, p. 541.
- Mourant A. E., Kopec A. C., Domanlewska-Subczak K. Blood Groups and Diseases: A study of associations of diseases with blood groups and other polymorphisms. — Oxford: Oxford University Press, 1978.
- Mujtaba Q., Burrow G. N. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. — Obstet. Gynecol., 1975, 46, 282.
- Mulcahy M., Jenkyn J. Results of 538 chromosome studies on patients referred for cytogenetic analysis. — Med. J. Aust., 1972, 2, 1333.
- Mulvihill J. J., Mulvihill C. G., Neill C. A. Congenital heart defects and prenatal sex hormones. — Lancet, 1974, 1, 1168.
- Murdoch J. L., Walker B. A., Hall J. G., Abbey H., Smith K. K., McKusick V. A. Achondroplasia a genetic and statistical survey. — Am. J. Hum. Genet., 1970, 33, 227.
- Murken J. D., Bauchinger M., Paltizsch D., Pfeifer H., Suschke J., Haendle H. Trisomic D₂ beimem 2½ jähriger Madchen (47, XX, 14+). — Hum. Genet., 1970, 10, 254.
- Murphy D. P. The outcome of 625 pregnancies in women subjected to pelvic radium or roentgen irradiation. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1929, 18, 179.
- Murphy E. D. Characteristic tumors. — In: Biology of the Laboratory Mouse/Ed. E. L. Green. — New York: McGraw-Hill, 1966, p. 521.
- Myriantopoulos N. C. An epidemiological survey in a large prospectively studied population. — Am. J. Hum. Genet., 1970, 22, 611.
- Myriantopoulos N. C. Congenital malformation and twin studies. — Birth Defects, 1978, 14(6a), 167.
- Nachman R. Von Willebrand's disease and the molecular pathology of hemostasis. — N. Engl. J. Med., 1977, 296, 1059.
- Nadler H. L., Gerbie A. B. Enzyme in noncultured amniotic fluid cells. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1969, 103, 710.
- Nadler H. L., Rao G. J. S., Taussig L. M. Cystic fibrosis. — In: The Metabolic Basis in Inherited Disease/J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Frederickson. — Ed. 3. New York: McGraw-Hill, 1978, p. 1683.
- Nager G. T., Chen S. C. A., Mussels I. E. A new syndrome in two unrelated females: Klippel-Feil deformity, conductive deafness, and absent vagina.— Birth Defects, 1971, 7(6), 312.
- Nahmias A. J., Dowdle W. R., Josey W. E., Naib Z. M., Painter L. M., Luce C. Newborn infection with Herpesvirus hominis types 1 and 2. — J. Pediatr., 1969, 75, 1194.
- Nahmias A. J., Josey W. E., Naib Z. M., Freeman M. G., Fernandez R. J., Wheeler J. H. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1971, 110, 825.
- Nahmias A. J., Visintine A. M., Reimer C. B., Del Buono J. D., Shore S. L., Starr S. E. Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn. — Prog. Clin. Biol. Res., 1975, 3, 63.
- Najjar S. S., Takla R. J., Nassar V. H. The syndrome of rudimentary testes: Occurrence in five siblings. — Pediatrics, 1974, 84, 119.
- Nance W. E. Relevance of twin studies in cancer research. — In: Genetics of Human Cancer/Eds. J. J. Mulvihill, R. W. Miller, J. F. Fraumeni. New York: Raven, 1975, p. 27.
- Nance W. E. Psychology and Methodology, Twin Research. Progress in Clinical and Biological Research. — New York: Alan R. Liss, 1978a, 24A.
- Nance W. E. Biology and Epidemiology, Twin Research. Progress in Clinical and Biological Research. — New York: Alan R. Liss, 1978b, 24B.
- Nathan D. W., Alter B. P., Frigoletto F. Antenatal diagnosis of hemoglobinopathies: Social and technical considerations. — Scmin. Hematol., 1975, 12.

- Naylor A. F., Warburton D. A.** Genetics of obstetrical variables. A study from the Collaborative Perinatal Project. — *Clin. Genet.*, 1974, 6, 351.
- Nechelses T.** Obstetric complications associated with haemoglobinopathies. — *Clin. Haematol.*, 1973, 2, 497.
- Neel J. V.** Changing Perspectives on the Genetic Effects of Radiation. — Springfield: Charles C. Thomas, 1963.
- Negishi H., Morishita Y., Kodama S., Matsuo T.** Platelet glucose-6-phosphatase activity in patients with Von Gierke's disease and their parents. — *Clin. Chim. Acta*, 1974, 53, 1975.
- Nelson M. M., Forfar J. O.** Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. — *Br. Med. J.*, 1971, 1, 523.
- Nelson N.** Committee report: Hazards of mercury. — *Environ. Res.*, 1971, 4, 1.
- Nerup J., Platz P., Ortvad Andersen O., Christy M., Egeberg J., Lyngsoe J., Poulsen J. E., Ryder O. P., Thomsen M., Svejgaard A.** Autoimmunity and insulin-dependent diabetes mellitus. — In: *The Genetics of Diabetes/Eds. W. Creutzfeldt, J. Kobberling, J. V. Neel.* — New York: Springer-Verlag, 1976, p. 106.
- Neuhauser G., Daly R. F., Magneik N. C., Barreras R. F., Donaldson R. M., Opitz J. M.** Essential tremor, nystagmas and duodenal ulceration. — *Clin. Genet.*, 1976, 9, 81.
- Neumeister K.** Problems arising from effects of low radiation doses in early pregnancy. — In: *Proceedings of a Symposium on Biological Effects of Low Level Radiation Pertinent to Protection of Man and His Environment. II. International Atomic Energy Agency. Vienna, Publ. STI(PUB) 409*, 1976, p. 261.
- New M. I.** Male pseudohermaphroditism due to 17 α -hydroxylase deficiency.— *J. Clin. Invest.*, 1970, 49, 1930.
- NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group** Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy.— *J. A. M. A.*, 1976, 236, 1471.
- Nicholson H. O.** Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 1968, 75, 307.
- Niebuhr E.** The cat cry syndrome (5p-) in adolescents and adults. — *J. Ment. Defic. Res.*, 1971, 15, 277.
- Niebuhr E.** Localization of the deleted segment in the cri-du-chat syndrome.— *Humangenetik*, 1972, 16, 357.
- Niebuhr E.** Down syndrome. The possibility of a pathogenetic segment on chromosome No. 21. — *Humangenetik*, 1974a, 20, 99.
- Niebuhr E.** Triploidy in man.— *Humangenetik*, 1974b, 21, 103.
- Niebuhr E.** Partial trisomies and deletions of chromosome 13. — In: *New Chromosomal Syndromes/Ed. J. J. Yunis.* New York: Academic Press, 1977, p. 273.
- Nishimura H., Tanimura T.** Information in prenatal hazards of drugs. — In: *Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs.* — Amsterdam: Excerpta Medica, 1976, p. 106.
- Nishimura H., Takano K., Tanimura T., Yasuda M., Uchida T.** High incidence of several malformations in the early human embryos as compared with infants. — *Biol. Neonate*, 1966, 10, 93.
- Niswander J. D., Wertelecki W.** Congenital malformation among offspring of epileptic women. — *Lancet*, 1973, 1, 1062.
- Nixon A. D., Buchanan J. G.** Haemolytic anemia due to pyruvate kinase deficiency. — *NZ. Med. J.*, 1967, 66, 859.
- Nolan G. II., Sweet R. L., Laros R. K., Rowe C. A.** Renal cadaver transplantation followed by successful pregnancies. — *Obstet. Gynecol.*, 1974, 43, 732.
- Noller K. N., Bowie E. J. W., Kempers R. D., Owen C. A., Jr.** Von Willebrand's disease in pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1973, 41, 865.
- Nora A. H., Nora J. J.** A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. — *Arch. Environ. Health*, 1975, 30, 17.
- Nora J. J.** Etiologic factors in congenital heart disease. *Pediatr.* — *Clin. North Am.*, 1971, 18, 1059.

- Nora J. J., McGill C. W., McNamara D. G.* Empiric recurrence risks in common and uncommon heart lesions. — *Teratology*, 1970a, 3, 325.
- Nora J. J., Nora A. H.* Birth defects and oral contraceptives. — *Lancet*, 1973, 1, 941.
- Nora J. J., Nora A. H.* Recurrence risks in children having one parent with a congenital heart disease. — *Circulation*, 1976, 53, 701.
- Nora J. J., Nora A. H.* Genetics and Counseling in Cardiovascular Diseases. — Springfield: Charles Thomas, 1978, p. 6.
- Nora J. J., Vargo T. A., Nora A. H., Love K. E., McNamara D. G.* Dexamphetamine: A possible environmental trigger in cardiovascular malformations. — *Lancet*, 1970b, 1, 1290.
- Nora J. J., Nora A. H., Perinchief A. G., Ingram J. W., Fountain A. K., Peterson M. J.* Congenital abnormalities and first-trimester exposure to progestagen/oestrogen. — *Lancet*, 1976, 1, 313.
- Noren G. R., Adams P. Jr., Anderson R. C.* Positive skin reactivity to mumps virus antigen in edocardial fibroelastosis. — *J. Pediatr.*, 1963, 62, 604.
- Noyes R. W., Dickmann Z., Clewe T. H., Bonney W. A.* Pronuclear ovum from a patient using an intrauterine contraceptive device. — *Science*, 1965, 147, 744.
- Nusbacher J., Hirschhorn K., Cooper L. Z.* Chromosomal abnormalities in congenital rubella. — *N. Engl. J. Med.*, 1967, 276, 1409.
- Nylander P. P. S.* Ethnic differences in twinning rates in Nigeria. — *J. Biosoc. Sci.*, 1971, 3, 151.
- Nylander P. P. S.* Frequency of multiple births. — In: *Human Multiple Reproduction/Eds. I. MacGillivray, P. P. S. Nylander, G. Corney.* London: WB Saunders, 1975a, p. 87.
- Nylander P. P. S.* Factors which influence twinning rates. — In: *Human Multiple Reproduction/Eds. I. MacGillivray, P. P. S. Nylander, G. Corney.* London: WB Saunders, 1975b, p. 238.
- Oakley G. P., Flynt J. W.* Increased prevalence of Down's syndrome (mongolism) among the offspring of women treated with ovulation-inducing agents. — *Teratology*, 1972, 5, 264.
- Oakley G. P., Flynt J. W.* Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. — *Lancet*, 1973, 2, 256.
- Ohno S., Nagai Y., Ciccarese S.* Testicular cells lysostripped of H-Y antigens organize ovarian follicle like aggregates. — *Cytogenet. Cell Genet.*, 1978, 20, 351.
- Omenn G. S., Figley M. M., Graham C. B., Heinrichs W.* Prospects for radiographic intrauterine diagnosis: The syndrome of thrombocytopenia with absent radii. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 777.
- Ong R. H., Rosner F., Mahanand D., Houck J., Paine R.* Clinical, psychological, and radiological comparisons of trisomic and translocation Down's syndrome. — *Dev. Med. Child. Neural.*, 1967, 9, 307.
- Opitz J. M.* Diagnostic/genetic studies in severe mental retardation. — In: *Genetic Counseling/Eds. H. A. Lubs, F. De La Cruz.* New York: Raven, 1977, p. 447.
- Opitz J. M., Howe J. J.* The Meckel syndrome (dysencephalic splanchnocystica, the Gruber syndrome). — *Birth Defects*, 1969, 5(2), 167.
- Opitz J. M., Simpson J. L., Sarto G. E., Summit R. L., New M., German J.* Pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. — *Clin. Genet.*, 1972, 3, 1.
- Oppenheim B. E., Griem M. L., Meier P.* The effects of diagnostic X-ray exposure on the human fetus; an examination of the evidence. — *Radiology*, 1975, 114, 529.
- Orkin S. H., Nathan D. G.* The thalassemias. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 710.
- Oski F. A., Naiman J. L.* Hematologic Problems in the Newborn (ed. 2). — Philadelphia: WB Saunders, 1972.
- Osuna A., Lindham S.* Four cases of omphalocele in two generations of the same family. — *Clin. Genet.*, 1976, 9, 354.
- Ottolenghi S., Lanyon W. G., Paul J., Williamson R., Weatherall D. J., Prichard J., Pootrakul S., Boon W. H.* The severe form of thalassemia in caused by a haemoglobin gene deletion. — *Nature*, 1974, 251, 389.

- Pallister P. D., Opitz J. M.* The Perrault syndrome. Autosomal recessive ovarian dysgenesis with facultative, non-sex-limited sensorineural deafness.—*Am. J. Med. Genet.*, 1979, 4, 239.
- Pap A. G., Tarakhovskiy M. I.* Influences of certain drugs on the fetus. — *Akuch. Ginekol. (Mosk.)*, 1967, 43, 10.
- Paris Conference (1971), (1972)*, Standardization in human cytogenetics. — *Birth Defects* 8(7), 1 (Suppl. 1975), Ser. 11, 9.
- Park I. J., Jones H. W. Jr.* Familial male hermaphroditism with ambiguous external genitalia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 108, 1197.
- Park I. J., Jones H. W. Jr.* A new syndrome in two unrelated females: Klippel-Feil deformity, conductive deafness, and absent vagina. — *Birth Defects*, 1971, 7(6), 311.
- Park I. J., Jones H. W., Jr., Melham R. E.* Non-adrenal familial female hermaphroditism. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, 112, 930.
- Park I. J., Johanson A., Jones H. W., Jr., Blizzard R.* Special female hermaphroditism associated with multiple disorders. — *Obstet. Gynecol.*, 1972, 39.
- Park I. J., Burnett I. S., Jones H. W., Jr., Migeon C. J., Blizzard R. M.* A case of male pseudohermaphroditism associated with elevated LH, normal FSH and low testosterone possibly due to secretion of an abnormal LH molecule. — *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1976, 83, 173.
- Park W. W.* The occurrence of sex chromatin in early human and macaque embryos. — *J. Anat.*, 1957, 91, 369.
- Passarge E.* The genetics of Hirschsprung's disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1967, 276, 138.
- Passarge E.* Genetics of the gastrointestinal tract. — In: *Clinical Genetics/Eds. L. G. Jackson, R. N. Schimke*. New York: John Wiley and Sons, 1979, p. 331.
- Patau K., Smith D. W., Therman E., Inhorn S. L., Wagner H. P.* Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome.—*Lancet*, 1960, 1, 790.
- Patel J., Goldberg B. B.* Prenatal genetic diagnosis and ultrasound *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1976, 19, 893.
- Pauli R. M., Hall J. G., Shaul W. L.* Spectrum of intrauterine effects of warfarin. — Amsterdam: Excerpta Medica, I. C. S., 1977, 426, 68.
- Paulsen C. A., Gordon D. L., Carpenter R. W., Gandy H. M., Drucker S. D.* Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal and chromosomal study. — *Recent Prog. Horm. Res.*, 1968, 24, 321.
- Pearse R. G., Howeler C. J.* Neonatal form of dystrophia myotonica.—*Arch. Dis. Child.*, 1979, 54, 331.
- Peckham C., King R.* A study of intercurrent conditions observed during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 87, 604.
- Pedowitz P., Perell A.* Aneurysms complicated by pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, 73, 720.
- Peer L. A., Bryan W. H., Streat L. P., Walker J. C. Jr., Bernard W. G., Peck G. C.* Induction of cleft palate in mice by cortisone and its reduction by vitamins. — *J. Int. Coll. Surg.*, 1958, 30, 249.
- Penn I., Makowski E., Droegemueller W., Halgrimson C. G., Starzl T. E.* Parenthood in renal homograph recipients. — *J. A. M. A.*, 1971, 216, 1755.
- Penrose L. S.* The relative effects of paternal and maternal age in mongolism.—*J. Genet.*, 1933, 27, 219.
- Penrose L. S.* A clinical and genetic study of 1,280 cases of mental defect. — London: Her Majesty's Stationery Office MRC Spec. Rep. Ser. N229, 1938.
- Penrose L. S.* *The Biology of Mental Defect*. — London: Sedgwick and Jackson, 1963, p. 29.
- Penrose L. S., Smith G. F.* Down's Anomaly. — Boston: Little, Brown, 1966.
- Perera G., Gearing F., Schweitzer M.* A family study of primary hypertension—final report. — *J. Chron. Dis.*, 1972, 24, 127.
- Perkins R. P.* Inherited disorders of hemoglobin synthesis and pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971a, 111, 120.
- Perkins R. P.* Hydrops fetalis and stillbirth in a male glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient possibly due to maternal ingestion of sulfisoxazole.—*Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971b, 111, 379.

- Perrett L. J., O'Rourke D. A. Hereditary cryptorchidism. — *Med. J. Aust.*, 1969, 4, 1289.
- Peschia G., Evans K. A. The risk of bilateral renal agenesis. — Amsterdam: Excerpta Medica, I. C. S., 1977, 426, 21.
- Peterson F. Meclozine and congenital abnormalities. — *Lancet*, 1964, 1, 675.
- Peterson J. A., Weiss M. C. Expression of differentiated functions in hepatoma-cell hybrids: Induction of mouse albumin production in rat hepatoma-mouse fibroblast hybrids. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1972, 69, 571.
- Peterson R. E., Imperato-McGinley J., Gautier T., Sturla E. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase deficiency. — *Am. J. Med.*, 1977, 62, 170.
- Peterson W. F., Stauch J. E., Ryder C. D. Metronidazole in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 94, 343.
- Petri E. Untersuchungen zur Erbedingtheit der Menarche. — *Z. Morphol. Anthropol.*, 1934, 33, 43.
- Pfeifer R. A. Trisomy 8.—In: *New Chromosomal Syndromes*/Ed. J. J. Yunis.— New York: Academic Press, 1977, p. 197.
- Phelan J. T., Counseller V. S., Grenne L. F. Deformities of the urinary tract with congenital absence of the vagina. — *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1953, 97, 1.
- Phillipp E. E., Skelton M. O. Congenital diaphragmatic hernia in siblings. — *Br. Med. J.*, 1952, 1, 1203.
- Phillips D. R. Platelet membrane glycoproteins in normal and genetically abnormal platelets. — *Thromb. Haemost.*, 1977, 38, 232.
- Phillips R. L., Lilienfeld A. M., Diamond E. L., Kagan A. Frequency of coronary heart disease and cerebrovascular accidents in parents and sons of coronary heart disease index cases and controls. — *Am. J. Epidemiol.*, 1974, 100, 87.
- Pickering G. W. *High Blood Pressure* (ed. 2). — London: Churchill Livingstone, 1968.
- Pierog S., Chandavasu O., Wexler I. Withdrawal symptoms in infants with the fetal alcohol syndrome. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 630.
- Pilotti G., Scorta A. Hypervitaminosis A during pregnancy and neonatal malformations of the urinary apparatus. — *Minerva Ginecol.*, 1965, 17, 1103.
- Pinsky L. A community of human malformation syndromes involving the Mullerian ducts, distal extremities, urinary tract, and ears. — *Teratology*, 1974, 9, 65.
- Platt R. Heredity in hypertension. — *Lancet*, 1963, 1, 899.
- Plotkin S. A., Boue A., Boue J. G. The in vitro growth of rubella virus in human embryo cells. — *Am. J. Epidemiol.*, 1965, 81, 71.
- Poland B. J., Dill F. J., Styblo C. Embryonic development in ectopic human pregnancy. — *Teratology*, 1977, 14, 345.
- Poland B. J., Miller J. R., Jones D. C., Trimble B. K. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortions. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 685.
- Polani P. E. Incidence of developmental and other genetic abnormalities. — *Proc. Roy. Soc. Lond. (Biol.)*, 1973, 66, 1118.
- Polani P. E., Angell R., Giannelli F., DeLa Chapelle A., Race R. R., Sanger R. Evidence that the Xg locus is inactivated in structurally abnormal X chromosomes. — *Nature*, 1970, 227, 613.
- Pollack M. S., Levine L. S., O'Neill G. J., Pang S., Lorenzen F., Kohn B., Ron-danini G. F., Chiumello G., New M. I., DuPont B. HLA linkage and B14, DR1, DfS haplotype association with the genes for late onset and cryptic 21-hydroxylase deficiency. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1981, 33, 540.
- Poole A. E. Genetics of cleft lip and cleft palate. — *Dent. Clin. North. — Am.*, 1975, 19, 171.
- Potworowska M., Stanoazeczka E., Szufiadowicz R. Treatment with ethionamide in pregnancy. — *Gruzlica*, 1966, 34, 341.
- Powell H. R., Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. — *Med. J. Aust.*, 1971, 21, 1076.

- Poznanski A. K., Kuhns L. R., Lapides J., Stern A. M.* A new family with the hand-foot-genital syndrome—a wider spectrum of the hand-foot-uterus syndrome. — *Birth Defects*, 1975, 11(4), 127.
- Prader A., Gurtner H. P.* Das Syndrom des Pseudohermaphroditismus masculinus bei kongenitaler Nebennierenrinden-Hyperplasie ohne Androgenüberproduktion (adrenaler Pseudohermaphroditismus masculinus). — *Helv. Paediatr. Acta*, 1955, 10, 397.
- Preblud S. R., Brandling-Bennett A. D., Hinman A. R.* An update on measles, mumps and rubella. Fourteenth Immunization Conference, St. Louis. U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1979.
- Price J.* The genetics of depressive behavior. — In: *Recent Development in Affective Disorders*/Eds. A. Coppen, A. Walk. *Br. J. Psychiatry (Special Pub. N 2)*, 1968, p. 37.
- Price W. H., Whatmore P. B.* Behaviour disorders and pattern of crime among XYY males indentified at a maximum security hospital. — *Br. Med. J.*, 1967, 1, 533.
- Price W. H., Strong J. A., Whatmore P. B., McClemon W. F.* Criminal patients with XYY sexchromosome complement. — *Lancet*, 1966, 1, 565.
- Pritchard J. A., Scott D. E., Whalley P. J., Cunningham F. G., Mason R. A.* The effects of maternal sickle cell hemoglobinopathies and sickle cell trait on reproductive performance. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 117, 662.
- Pyke D. A., Nelson P. G.* Diabetes in identical twins. — In: *The Genetics of Diabetes Mellitus*/Eds. W. Creutzfeldt, J. Kobberling, J. V. Neel. — New York: Springer-Verlag, 1976, p. 195.
- Pyke D. A., Taylor K. W.* Glucose tolerance and serum insulin in unaffected identical twins of diabetics. — *Br. Med. J.*, 1967, 4, 21.
- Quenneville G., Barton B., McDermitt E., Wright I. S.* The use of anticoagulants for thrombophlebitis during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1959, 77, 1135.
- Rabin D., Spitz I., Bercovici B., Bell J., Lauffer A., Benveniste R., Wolf P.* Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 1313.
- Race R. R., Sanger R.* *Blood Groups in Man* (ed. 6). — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- Rachelefsky G. S., Flynt J. W. Jr., Ebbin A. J., Wilson M. G.* Possible teratogenicity of tricyclic antidepressants. — *Lancet*, 1972, 1, 838.
- Ranney B.* Endometriosis. IV. Hereditary tendency. — *Obstet. Gynecol.*, 1971, 34, 724.
- Rasmussen F.* The oto-toxic effect of streptomycin and dihydrostreptomycin on the foetus. — *Scand. J. Respir. Dis.*, 1969, 50, 61.
- Rasmussen H.* Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. — In: *Textbook of Endocrinology*/Ed. R. H. Williams. — Ed. 5. Philadelphia: WB Saunders, 1974, p. 660.
- Rattazzi M. D., Davidson R. G.* Limitations of aminocentesis for the antenatal diagnosis of Tay-Sachs disease. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1970, 5, 41A.
- Rausen A. R., Diamond L. K.* Enclosed hemorrhage and neonatal jaundice. — *Am. J. Dis. Child.*, 1961, 101, 164.
- Record R. G., Edwards J. H.* Environmental influences related to the aetiology of congenital dislocation of the hip. — *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1958, 12, 8.
- Reddy A. M., Harper R. G., Stern G.* Observations on heroin and methadone withdrawal in the newborn. — *Pediatr.*, 1971, 48, 353.
- Reid D. E., Ryan K. J., Bentschke K.* Multiple pregnancy.—In: *Principles and Management of Human Reproduction*. — Philadelphia: WB Sanders, 1972, p. 197.
- Reifenstein E. C. Jr.* Hereditary familial hypogonadism. — *Clin. Res.*, 1947, 3, 86.
- Remington J. S., Melton M. L., Jacobs L.* Chronic toxoplasma infection in the uterus. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1960, 56, 879.

- Remington J. S., Miller M. H., Brownlee I.* IgM antibodies in acute toxoplasmosis. I. Diagnostic significance in congenital cases and a method for their rapid demonstration. — *Pediatrics*, 1968, 41, 1082.
- Remington J. S., Newell J. W., Cavanaugh E.* Spontaneous abortion and chronic toxoplasmosis. — *Obstet. Gynecol.*, 1964, 24, 25.
- Renwick J. N., Bundy S. E., Ferguson-Smith M. A., Izatt M. M.* Confirmation of linkage of the loci for myotonic dystrophy and ABH secretion. — *J. Med. Genet.*, 1971, 8, 407.
- Rethore M. O.* Syndromes involving chromosomes 4, 9, and 12. — In: *New Chromosomal Syndromes*/Ed. J. J. Yunis. New York: Academic Press, 1977, p. 119.
- Reyes P. G.* Trisomy 8 mosaicism syndrome. Report of monozygotic twins. — *Clin. Genet.*, 1978, 14, 90.
- Reynolds D. W., Stagno S., Hosty T. S., Tiller M., Alford C. A., Jr.* Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1.
- Reynolds D. W., Stagno S., Stubbs G., Dahle A. J., Livingston M. M., Saxon S. S., Alford C. A.* Inapparent congenital cytomegalovirus infection with elevated cord IgM levels. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 291.
- Riccardi V. M.* Chromosome 8 abnormalities as components of neoplastic and hematologic disorders. — *Clin. Genet.*, 1979, 15, 317.
- Richards B. M.* Mosaic mongolism. — *J. Ment. Defic. Res.*, 1969, 13, 66.
- Richards B. W.* Investigation of 142 mongols and mosaic parents of mongols: Cytogenetic analysis and maternal age at birth. — *J. Ment. Defic. Res.*, 1974, 18, 199.
- Richards I. D. G.* Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. — *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1969, 23, 218.
- Richards I. D. G.* A retrospective inquiry into possible teratogenic effects of drugs in pregnancy. — In: *Drugs and Fetal Development*/Eds. M. A. Klinberg, A. Abramovici, J. Chemke. New York: Plenum Press, 1972, p. 441.
- Richardson M. M., Beaudet A. L., Wagner M. L., Malini S., Rosenberg H. S., Lucci Jr.* Prenatal diagnosis of recurrence of Saldino—Noonan dwarfism. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 467.
- Riddick D. H., Hammond C. B.* Long-term steroid therapy in patients with adrenogenital syndrome. — *Obstet. Gynecol.*, 1975, 45, 15.
- Rimoin D. L., Schimke R. M.* Genetic Disorders of the Endocrine Glands. — St. Louis: CV Mosby, 1971.
- Rissanen A. M.* Familial occurrence of coronary heart disease: Effect of age at diagnosis. — *Am. J. Cardiol.*, 1979, 44, 60.
- Rissanen A. M., Nikkila E. A.* Coronary disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. — *Br. Heart J.*, 1977, 39, 875.
- Rizza C. R.* The clinical features of clotting factor deficiencies. — In: *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*/Ed. R. Biggs. — London: Blackwell Scientific Publications, 1976, p. 231.
- Roberts C.* Intrauterine diagnosis of omphalocele. — *Radiology*, 1978, 127, 762.
- Roberts J. B.* Does quinine, given a woman while pregnant, have any effect upon the fetus? — *Richmond: Louisville Med. J.*, 1870, 10, 238.
- Roberts H. R., Grizzle J. E., McLester W. D., Penick G. D.* Genetic variants of hemophilia B: Detection by means of a specific PTC inhibitor. — *J. Clin. Invest.*, 1968, 47, 360.
- Robinson A., Lubs H. A., Bergsma D.* (Eds.) Sex chromosome aneuploidy: Prospective studies on children. — *Birth Defects*, 1979, 15(1), 1.
- Rodeck C. H.* Fetoscopy and the prenatal diagnosis of inherited conditions. — *J. Genet. Hum.*, 1980, 28, 41.
- Rodeck C. H., Eady R. A., Gosden C. M.* Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa fetalis. — *Lancet*, 1980, 1, 949.
- Rodriguez S. U., Leiken S. L., Hiller M. C.* Neonatal thrombocytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 270, 881.

- Roizman B.* An inquiry into the mechanisms of recurrent herpes infections of man. — In: M. Pollard (Ed.) *Perspectives in Virology IV*. New York: Harper and Row, 1965, p. 283.
- Rose G.* Familial patterns in ischaemic heart disease. — *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1954, 28, 75.
- Rosen F. S.* Primary immunodeficiency. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1974, 21, 533.
- Rosenthal D., Wender P. H., Kety S. S., Welner J., Schulsinger F.* The adopted-away offspring of schizophrenics. — *Am. J. Psychiatry*, 1971, 128, 307.
- Rotkin I. D.* Further studies in cervical cancers inheritance. — *Cancer*, 1966, 19, 1251.
- Rott H. D., Truckenbrodt H.* Familial occurrence of omphalocete. — *Hum. Genet.*, 1974, 24, 259.
- Rotter J. I.* The genetics of peptic ulcer — more than one gene, more than one disease. — *Prog. Med. Genet. (New Series)*, 1980, 4, 1.
- Rotter J. I., Rimoin D. L.* Peptic ulcer disease—a heterogenous group of disorders? — *Gastroenterology*, 1977, 73, 604.
- Rotter J. I., Rimoin D. L.* Etiologies of diabetes: Genetics. — In: *Handbook of Diabetes Mellitus*/Ed. M. Brownlee. — New York: Garland-STPM Press, 1980, p. 193.
- Rotter J. I., Rimoin D. L.* The genetics of glucose intolerance disorders. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 116.
- Rotter J. I., Rimoin D. L., Samloff I. M.* Genetic heterogeneity in diabetes mellitus and peptic ulcer — In: *Genetic Epidemiology*/Eds. N. E. Morton, T. S. Chung. New York: Academic Press, 1978, p. 381.
- Rowe R. D., Cooke R. E.* Vitamin D and craniofacial and dental anomalies of supraavalvular stenosis. — *Pediatrics*, 1969, 43, 1.
- Rowe W. P., Harley J. W., Waterman S., Turner H. C., Huebner R. J.* Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue culture of human adenosis. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, 92, 418.
- Rowley J.* Population cytogenetics of leukemia. — In: *Population Cytogenetics. Studies in Human*/Eds. E. B. Hook, I. H. Porter. New York: Academic Press, 1977, p. 189.
- Rudiger R. A., Schmidt W., Loose D. A., Passarge E.* Severe developmental failure with coarse facial features, distal hypoplasia, thickened palmar creases, bifid uvula, and ureteral stenosis: A previously Unidentified familial disorder with lethal outcome. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 977.
- Rugh R.* General Biology: Gametes, the developing embryo, and cellular differentiation. — In: *Mechanisms in Radiology: II. Multicellular Organisms*/Eds. M. Errera, A. Forssberg. New York: Academic Press, 1961, p. 1.
- Rugh R.* Effect of ionizing radiations, including radioisotopes, on the Placenta and embryo. — *Birth Defects*, 1965, 1, 64.
- Rugh R., Shettles L. B., Einhorn R. N.* From Conception to Birth: The Drama of Life's Beginnings. — New York: Harper and Row, 1971.
- Rula-Pleszczyński M., Frenkel I. D., Fuccillo D. A., Hensen S. A., Vincent M. M., Reynold D., Stagno S., Bellant J. A.* Specific impairment of cell-mediated immunity in mothers of infants with congenital cytomegalovirus (CMV) infections. — *Pediatr. Res.*, 1975, 9, 334.
- Rumeau-Roquette C., Goujard J., Huel G.* Possible teratogenic effect of penothiazines in human beings. — *Teratology*, 1977, 15, 57.
- Ruostlahti E., Terry W.* Alpha-fetoprotein and serum albumin show sequence homology. — *Nature*, 1976, 260, 804.
- Rush D., Kass E. H.* Maternal smoking: A reassessment of the association with perinatal mortality.—*Am. J. Epidemiol.*, 1972, 96, 183.
- Russell L. B.* Effects of low doses of X-rays on embryonic development in the mouse. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, 95, 174.
- Russell L. B.* Somatic cells as indicators of germinal mutations in the mouse.— *Environ. Health Perspect.*, 1978, 24, 113.
- Russell L. B., Major M. H.* Radiation-induced presumed somatic mutations in the house mouse. — *Genetics*, 1957, 42, 161.

- Ruzicka P., Cziezel A.* Cytogenetic studies on mid-trimester abortuses. — *Humangenetik*, 1971, 10, 273.
- Rybo G., Hallberg L.* Influence of heredity and environment on normal menstrual blood loss. A study of twins. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1966, 45, 389.
- Saez J. M., Morera A. M., Bertrand J.* Testicular endocrine function in males with Noonan's syndrome. — *Lancet*, 1974, 2, 1078.
- Saez J. M., de Peretti E., Morera A. M., David M., Bertrand J.* Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect. I. Studies in vivo. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, 32, 604.
- Safra M. J., Oakley G. P.* Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. — *Lancet*, 1975, 2, 478.
- Sallomi S. J.* Rubella in pregnancy: A review of prospective studies from the literature. — *Obstet. Gynecol.*, 1966, 27, 252.
- Samuel M. A., Schwartz M. L., Meister M. M.* The Ehlers—Danlos syndrome. — *US Armed Forces Med. J.*, 1953, 4, 737.
- Sanchez-Cascos A.* Genetics of atrial septal defect. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 481.
- Santen R. J., Paulsen C. A.* Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36, 47.
- Sarma V.* Maternal vitamin deficiency and fetal microcephaly and anophthalmia. — *Obstet. Gynecol.*, 1959, 13, 299.
- Sarto G. E., Opitz J. M.* The XY gonadal agenesis syndrome. — *J. Med. Genet.*, 1973, 10, 288.
- Sarto G. E., Simpson J. L.* Abnormalities of the Mullerian and Wolffian duct systems. — *Birth Defects*, 1978, 14(6c), 37.
- Sato H.* Chromosomes of irradiated embryos. — *Lancet*, 1966, 2, 551.
- Saxen I.* Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. — *Lancet*, 1974, 1, 407.
- Saxen I., Saxen L.* Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. — *Lancet*, 1975, 2, 498.
- Saxen L.* Defective regulatory mechanisms in teratogenesis. — *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1970, 8, 798.
- Saxen L.* Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. — *Int. J. Epidemiol.*, 1975, 4, 37.
- Schachner S. H.* Primary adrenal and drugs taken during pregnancy. — *Int. J. Epidemiol.*, 1975, 4, 37.
- Schachner S. H.* Primary adrenal and ovarian failure. — *Va Med.*, 1974, 101, 638.
- Scharrer S., Stengel-Rutkowski S., Rodewald-Rudescu A., Erdlen E., Zang K. D.* Reproduction in a female patient with Down's syndrome. Case report of a 46, XY child showing slight phenotypical anomalies born to a 47, XX+21 mother. — *Humangenetik*, 1975, 26, 207.
- Scheidt P. C., Stanely F., Bryla D. A.* Oneyear follow-up of infants exposed to ultrasound in utero. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 13, 743.
- Scheike O., Visfeld J., Peterson B.* Male breast cancer: III. Breast carcinoma in association with the Klinefelter syndrome. — *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1973, 81, 352.
- Scheinberg I. H., Sternlieb I.* Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 1300.
- Schenkel B., Vorherr H.* Nonprescription drugs during pregnancy: Potential teratogenic and toxic effects upon embryo and fetus. — *J. Reprod. Med.*, 1974, 12, 27.
- Schenker J. G., Kallmer B.* Fetal postpartum hyperparathyroid crisis due to primary chief cell hyperplasia of parathyroids. Report of a case. — *Obstet. Gynecol.*, 1965, 25, 705.
- Schimke R. N.* Genetics and Cancer in Man. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980.
- Schimke R. N., Leape L. C., Holder T. M.* Familial occurrence of esophageal atresia. A preliminary report. — *Birth Defects*, 1972, 8(2), 22.

- Schnitker M. A., Bayer C. A.** Dissecting aneurysms of the aorta in young individuals, particularly in association with pregnancy, with report of case.— *Ann. Intern. Med.*, 1944, 20, 486.
- Schinzel A., Hayashi K., Schmid W.** Structural aberrations of chromosome 18: II. The 18q-syndrome. Report of three cases. — *Humangenetik*, 1975, 26, 123.
- Schoenbaum S. C., Hyde J. N., Jr., Bartoshesky L., Crampton K.** Benefit-cost analysis of rubella vaccination policy. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 306.
- Schou M.** What happened later to the lithium babies: A follow-up study of children born without malformations. — *Acta Psychiatr. Scand.*, 1976, 54.
- Schroder J., Schroder E., Cann H. M.** Fetal cells in maternal blood. Lack of response of fetal cells in maternal blood to mitogens and mixed leukocyte culture. — *Hum. Genet.*, 1977, 38, 91.
- Schroder J., Tiilikainen A., de la Chappelle A.** Fetal leukocytes in the maternal circulation after delivery. — *Transplantation*, 1974, 17, 346.
- Schrott H. G., Karp L., Omenn G. S.** Prenatal prediction in myotonic dystrophy: Guide-lines for genetic counseling. *Clin. Genet.*, 1973, 4, 38.
- Schull W. J.** Radiation carcinogenesis: The Hiroshima and Nagasaki experiences. — In: *Genetic and Environmental Factors in Experimental and Human Cancer*/Eds. H. V. Gelboin, B. MacMahon, T. Matsushima, T. Sugimura, S. Takayama, H. Takebe. Tokyo: Japanese Science Society Press, 1980, p. 291.
- Schulman J. D., Simpson J. L. (Eds.)** Genetic Diseases in Pregnancy. — New York: Academic Press, 1981.
- Scully R. E.** Gonadoblastoma. A review of 74 cases. — *Cancer*, 1970, 25, 1340.
- Searle A. G.** Radiation-induced chromosome damage and the assessment of genetic risk. — In: *A Emery (Ed.) Modern Trends in Human Genetics*. II. London: EH Butterworth, 1975, p. 83.
- Sekins M., Emery A.** Thermoscience of clinical medicine. — In: *Therapeutic Heat and Cold*/Ed. A. Lehmann. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1982, in press.
- Selby P. B.** Radiation induced dominant skeletal mutations in mice: Mutation rate, characteristics, and usefulness in estimating genetic hazards to humans from radiation. — In: *Radiation Research, Proceedings of the 6th International Congress of Radiation/Eds. S. Okada, M. Imamura, T. Terashima, H. Yamaguchi*. Tokyo: Tappan Printing, 1979, p. 537.
- Sengupta B. S., Sivapragasam S., Wynter H. H., Moule N., Gajraj M. K.** Osteogenesis imperfecta: Its physiopathology in pregnancy. *J. Royal College Surg. Edinb.*, 1977, 22, 358.
- Serment H., Ruf H.** Les dangers pou le product de conception de medicaments administres a la femme enceinte. — *Bull. Fed. Soc. Gynecol. Obstet.*, 1977, 20, 69.
- Sever J. L.** Perinatal infections affecting the developing fetus and newborn. — In: *The Prevention of Mental Retardation Through the Control of Infectious Diseases*. Washington D. C.: U. S. Department of Health, Education and Welfare, 1968.
- Sever J. L.** The dangers of toxoplasmosis in pregnancy. — *Contemp. Ob/Gyn.*, 1977, 10, 29.
- Sever J. L., Huebner R. J., Castellana G. A.** Serologic diagnosis "en masse" with multiple antigens. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1963, (Suppl.), 88, 342.
- Sever J. L., Hardy J. B., Nelson K. B., Giles M. R.** Rubella in the collaborative perinatal research study. II. Clinical and laboratory findings in children through 3 years of age. — *Am. J. Dis. Child.*, 1969, 118, 123.
- Shakkabaek N. E., Zeuthen E., Nielsen J., Yde H.** Impaired spermatogenesis in XYY men: A report on 4 cases ascertained through a population study. — *Fertil. Steril.*, 1973, 24, 390.
- Shapiro L. R., Zemek L., Shulman M. J.** Genetic etiology for monozygotic twinning. — *Birth Defects*, 1978, 14(6a), 219.
- Shapiro S., Siskind V., Monson R. R., Heinonen O. P., Kaufman D. W., Slone D.** Perinatal mortality and birth-weight in relation to aspirin taken during pregnancy. — *Lancet*, 1976a, 1, 1375.

- Shapiro S., Slone D., Hartz S. C., Rosenberg L., Siskind V., Monson R. R., Mitchell A. A., Heinonen O. P., Idapaan-Heikkila J., Haro S., Saxen L.* Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. — *Lancet*, 1976b, 1, 272.
- Shapiro S., Heinonen O. P., Siskind V., Kaufman D. W., Monson R. R., Slone D.* Antenatal exposure to doxylamine succinate and dicyclomine hydrochloride (Bendectin) in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 480.
- Sheehan H. L., Falkiner N. M.* Splenic aneurysm and splenic enlargement in pregnancy. — *Br. Med. J.*, 1948, 2, 1105.
- Shepard T. H.* Onset of function in the human fetal thyroid: Biochemical and radioautographic studies from organ culture. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1967, 27, 945.
- Shih L., Hsu L. Y., Sujansky E., Kushnick T.* Trisomy 18 mosaicism in two siblings. — *Clin. Genet.*, 1974, 5, 420.
- Shinefield H. R., Eichenwald H. F.* Discussion in Sever J. L. Perinatal infections affecting the developing fetus and newborn. — In: *The Prevention of Mental Retardation through Control of Infectious Diseases*. — Washington D. C.: U. S. Department of Health, Education, and Welfare, 1968.
- Shnider S. M., Webster G. M.* Maternal and fetal hazards of surgery during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 92, 891.
- Shokeir M. H. K.* Aplasia of the Mullerian system: Evidence for probably sex-limited autosomal dominant inheritance. — *Birth Defects*, 1978a, 14 (6c), 157.
- Shokeir M. H. K.* Complete trisomy 22. — *Clin. Genet.*, 1978b, 14, 139.
- Shotton D., Monie I. W.* Possible teratogenic effect of chlorambucil on a human fetus. — *J. A. M. A.*, 1963, 186, 74.
- Siebers W. K.* Pyloric stenosis. — In: *Birth Defects Atlas and Compendium*/Ed. D. Bergsma. — Ed. 2. — New York: Alan R. Liss, 1978, p. 914.
- Siegel M., Fuerst H. T., Peress N. S.* Fetal mortality in maternal rubella Results of a prospective study from 1957 to 1964. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 96, 247.
- Siliteri P. K., Wilson J. D.* Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38, 113.
- Sikov M. R., Nooran T. R.* Anomalous development induced in the embryonic rat by the maternal administration of radiophosphorus. — *Am. J. Anat.*, 1958, 103, 137.
- Silengo M. C.* Radiological features in trisomy 8. — *Pediatr. Radiol.*, 1979, 8, 116.
- Sillence D. O., Senn A., Danks D. M.* Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. — *J. Med. Genet.*, 1979, 16, 401.
- Silverstein A. M.* Congenital syphilis and the timing of immunogenesis in the human foetus. — *Nature*, 1962, 194, 196.
- Silverstein E., Roadman C., Byers R. H., Kitay D. Z.* Hematologic problems in pregnancy. III. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. — *J. Reprod. Med.*, 1974, 12, 153.
- Simpson C. L., Hemplemann L., Fuller L.* Neoplasia in children treated with X-ray in infancy for thymic enlargement. — *Radiology*, 1955, 64, 840.
- Simpson J. L.* Genetic aspects of gynecologic disorders occurring in 46, XX individuals. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1972, 15, 157.
- Simpson J. L.* Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: Current status of phenotypic-karyotypic correlations. — *Birth Defects*, 1975, 11(4), 113.
- Simpson J. L.* Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation. — New York: Academic Press, 1976.
- Simpson J. L.* Male pseudohermaphroditism. Genetics and clinical delineation. — *Hum. Genet.*, 1978a, 44, 1.
- Simpson J. L.* True hermaphroditism: Etiology and phenotypic considerations. — *Birth Defects*, 1978b, 14(6c), 9.

- Simpson J. L.* Genetics of diabetes mellitus (DM) and anomalies of offspring of diabetic mothers. — *Semin. Perinatol.*, 1978c, 2, 383.
- Simpson J. L.* Genetic consequences of aging sperm or aging ova: Animal studies and relevance to humans. — In: *Risks, Benefits, and Controversies in Fertility Control*/Eds. J. J. Sciarra, G. I. Zatzuchni, J. J. Speidel. Hagerstown: Harper and Row, 1978d, p. 506.
- Simpson J. L.* Gonadal dysgenesis and sex chromosome abnormalities. Phenotypic/karyotypic correlations. — In: *Genetic Mechanisms of Sexual Development*/Eds. H. Vallet, I. H. Porter. New York: Academic Press, 1979a, p. 365.
- Simpson J. L.* Genetic aspects of reproductive failure: Deficiencies of oocyte number (gonadal dysgenesis) and abnormalities of oogenesis (syntaneous abortion). — In: *The Infertile Female*/Ed. J. R. Givens. Chicago: Year Book, 1979b, p. 293.
- Simpson J. L.* Genetic of human reproduction. — In: *Human Reproduction*/Ed. E. S. Hafez. — Ed. 2. Hagerstown: Harper and Row, 1980a, p. 395.
- Simpson J. L.* Disorders of sex chromosomes and sexual differentiation. — In: *Gynecologic Endocrinology*/Eds. J. L. Gold, J. B. Josimovich. — Ed. 3. Hagerstown: Harper and Row, 1980, p. 515.
- Simpson J. L.* Antenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. — *Semin. Perinatol.*, 1980c, 4, 165.
- Simpson J. L.* Genes, chromosomes and reproductive failure. — *Fertil. Steril.*, 1980d, 33, 107.
- Simpson J. L.* Pregnancies in women with chromosomal abnormalities. — In: *Genetic Diseases in Pregnancy*/Eds. J. D. Schulman, J. L. Simpson. New York: Academic Press, 1981a, p. 439.
- Simpson J. L.* Repeated suboptimal pregnancy outcome. — *Birth Defects*, 1981, 17(1), 113.
- Simpson J. L., Blagowidow N., Martin A. O.* XY gonadal dysgenesis: Genetic heterogeneity based upon clinical observations. H—Y antigen status and segregation analysis. — *Hum. Genet.*, 1981, 59, 221.
- Simpson J. L., Elias S., Martin A. O.* Parental chromosomal rearrangement associated with repetitive spontaneous abortions. — *Fertil. Steril.*, 1981, 36, 584.
- Simpson J. L., Gerbie A. B.* The impact of genetics on perinatal intensive care. — In: *Perinatal Intensive Care*/Eds. S. Aladjem, A. K. Brown. — St. Louis: Mosby, 1977, p. 109.
- Simpson J. L., German J.* Familial urinary tract anomalies. — *J. A. M. A.*, 1970, 121, 2264.
- Simpson J. L., Le Beau M. M.* Gonadal and statural determinants on the X chromosome and their relationship to in vitro studies showing prolonged cell cycles in 45, X; 46, X, del(X) (p11); 46, X, del(X) (q13) and (q22) fibroblasts. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 141, 698.
- Simpson J. L., Martin A. O.* Cytogenetic nomenclature. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 167.
- Simpson J. L., Morillo-Cucci G., Horwith M., Steifel F. II., Feldman F., German J.* Abnormalities of human sex chromosomes. VI. Monozygotic twins with the complement 48, XXXY. — *Humangenetik*, 1974, 21, 301.
- Simpson J. L., Photopulos G.* The relationship of neoplasia to disorders of abnormal sexual differentiation. — *Birth Defects*, 1976, 12(1), 15.
- Simpson J. L., Photopulos G.* The heritability of ovarian and testicular neoplasia. — *Birth Defects*, 1976b, 12(1), 51.
- Simpson J. L., New M., Peterson R. E., German J.* Pseudovaginal perineoscrotal hypospadias (PPSH) in sibs. — *Birth Defects*, 1971a, 7(6), 140.
- Simpson J. L., Horwith M., Morillo-Cucci G., McGovern J. H., Levine M. I., German J.* Bilateral anorchia: discordance in monozygotic twins. — *Birth Defects*, 1971b, 7(6), 196.
- Simpson J. L., Christakos A. C., Horwith M., Silverman F. S.* Gonadal dysgenesis in individuals with apparently normal chromosomal complements: Tabulation of cases and complication of genetic data. — *Birth Defects*, 1971c, 7(6), 215.

- Simpson J. L., Dische R., Morillo-Cucci G., Connolly G. E.* Triploidy (69, XXY) in a liveborn infant. — *Ann. Genet.*, 1972, 15, 103.
- Simpson J. L., Morillo-Cucci G., German J.* Familial inguinal hernia affecting females. — *Birth Defects*, 1974, 10(4), 332.
- Simpson J. L., Martin A. O., Stubblefield P., Elias S.* Pericentric inversions for chromosome No. 18: Segregation in one kindred and implications for genetic counselling. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1979, 31, 125A.
- Simpson J. L., Elias S. E., Malinak L. R., Buttram V. C. B., Jr.* Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 137, 327.
- Simpson J. L., Martin A. O., Elias S. E., Sarto G. E., Dunn J. K.* Cancers of the breast and female genital system: Search for recessive genes through analysis of a human isolate. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 140, 70.
- Simpson N. E., Dallaire L., Miller J. R., Siminovich L., Hamerton J. L., Miller J., McKeen C.* Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: Report of a collaborative study. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1976, 115, 739.
- Simpson W. J. A.* A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1967, 73, 808.
- Singer D. B., Rudolph A. J., Rosenberg H. S., Rawls W. E., Boniuk M.* Pathology of the congenital rubella syndrome. — *J. Pediatr.*, 1967, 71, 665.
- Singer K., Chernoff A. L., Singer L.* Studies on abnormal hemoglobins. — *Blood*, 1951, 6, 429.
- Singh R. P., Carr D. K.* The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. — *Anat. Rec.*, 1966, 155, 369.
- Singh R. P., Carr D. K.* Anatomic findings in human abortion of known chromosomal constitution. — *Obstet. Gynecol.*, 1967, 29, 806.
- Skinner J. L.* Familial ovarian carcinoma. — *J. R. Coll. Gen. Pract.*, 1977, 27, 169.
- Skovby F., McKusick V. A.* Estrogen treatment of tall stature in girls with the Marfan syndrome. — *Birth Defects*, 1977, 13(c), 155.
- Slack J., Evans K. A.* The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. — *J. Med. Genet.*, 1966, 3, 239.
- Sloan W. R., Walsh P. C.* Familial persistent Mullerian duct syndrome. — *J. Urol.*, 1976, 115, 459.
- Stone D., Siskind V., Heinonen O. P., Monson R. R., Kaufman D. W., Shapiro S.* Aspirin and congenital malformations. — *Lancet*, 1976, 1, 1373.
- Stone D., Siskind V., Heinonen O. P., Monson R. R., Kaufman D. W., Shapiro S.* Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 486.
- Smith A.* Trisomy 18 in an 11-year old girl. — *J. Ment. Defic. Res.*, 1978, 22, 277.
- Smith B. E.* Teratology in anesthesia. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1974, 17, 145.
- Smith D.* Autosomal abnormalities. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1964, 90, 1055.
- Smith D. W., Patau K., Therman E.* Autosomal trisomy syndromes. — *Lancet*, 1961, 2, 211.
- Smith G. F., Berg J. M.* Down's Anomaly (ed.2). — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976.
- Smith M. G.* Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland disease. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1956, 92, 424.
- Smith S. M., Penrose L. S.* Monozygotic and dizygotic twin analyses. — *Ann. Hum. Genet.*, 1954, 19, 273.
- Smithells R. W., Chinn E. R.* Meclozine and foetal malformations: A prospective study. — *Br. Med. J.*, 1964, 1, 217.
- Smithells R. W., Sheppard S.* Teratogenicity testing in humans: A method demonstrating safety of Bendectin. — *Teratology*, 1978, 17, 31.
- Solomon L., Abrams G., Dinner M., Berman L.* Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 54.

- Solomons C. C., Myers D. N.* Hyperthermia of osteogenesis imperfecta and its relationship to malignant hyperthermia. — In: International Symposium on Malignant Hyperthermia/Eds. R. A. Gordon, B. A. Gritt, W. Kalow. Springfield: C. C. Thomas, 1971, p. 319.
- Soukup S. W., Takacs E., Warkany J.* Chromosome changes in rat embryos following X-irradiation. — *Cytogenetics*, 1965, 4, 130.
- South J.* Teratogenic effect of anticonvulsants. — *Lancet*, 1972, 2, 1154.
- Soyama K., Shimada N., Kusunoki T., Nakamura T.* The diagnostic value of thrombocytic glucose-6-phosphatase in patients with Von Gierke's disease and its heterozygotes. — *Clin. Chim. Acta*, 1973, 44, 372.
- Spector E. B., Cederbaum S. D., Bernard B.* Properties of human adult and fetal red blood cell arginase: A possible diagnostic test for arginase deficiency. — *Pediatr. Res.*, 1977, 11, 464.
- Speidel B. D., Meadow S. R.* Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. — *Lancet*, 1972, 2, 839.
- Spinner M. W., Blizzard R. M., Gibbs J., Abbey H., Childs B.* Familial distributions of organic specific antibodies in the blood of patients with Addison's disease and hypoparathyroidism and their relatives. — *Clin. Exp. Immunol.*, 1969, 5, 461.
- Stagno S., Reynolds D. W., Lakeman A., Charamella L. J., Alford C. A. Jr.* Congenital cytomegalovirus infection: Consecutive occurrence due to viruses with similar antigenic compositions. — *Pediatrics*, 1973, 52, 788.
- Stagno S., Reynolds D. W., Huang E. S., Thames S. D., Smith F. J., Alford C. A., Jr.* Congenital cytomegalovirus infection: Occurrence in an immune population. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1254.
- Starr S. E., Tolpin M. D., Friedman H. M., Plotkin S. A., Paucker K.* Immune response in children with congenital cytomegalovirus and their mothers. — *Lancet*, 1977, 2, 1357.
- Steele M. W., Breg W. T.* Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. — *Lancet*, 1966, 1, 383.
- Steen J. S. M., Stainton-Ellis D. M. S.* Rifampicin in pregnancy. — *Lancet*, 1977, 2, 604.
- Steinbeck H., Neumann F.* Aspects of steroidal influence on fetal development.—In: *Drugs and Fetal Development*/M. A. Klingberg, A. Abramovici, J. Chemke. New York: Plenum Press, 1972, p. 227.
- Steinberg D.* Phytanic acid storage disease. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*/J. B. Stanbury, J. Wyngaarden, D. S. Fredrickson. New York: McGraw-Hill, 1978, p. 688.
- Stene J.* Detection of higher recurrence risk for age-dependent chromosome abnormalities with an application to trisomy G (Down's syndrome). — *Hum. Hered.*, 1970a, 20, 112.
- Stene J.* A statistical segregation analysis of (21q 22q) translocations. — *Hum. Hered.*, 1970b, 20, 465.
- Stene J., Fischer G., Stene E., Mikkelsen M., Peterson E.* Paternal age effect in Down's syndrome. — *Ann. Hum. Genet.*, 1977, 40, 299.
- Steptoe P. A., Edwards R. A.* Presentation at American Fertility Society Annual Meeting. — San Francisco, 1979.
- Stern H., Tucker S. M.* Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. — *Br. Med. J.*, 1973, 2, 268.
- Sternberg J.* Irradiation and radiocontamination during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 108, 490.
- Sternlicht M., Stauby J., Sullivan I.* Birth order, maternal age, and mental retardation. — *Ment. Retard.*, 1975, 13, 3.
- Stewart A.* The carcinogenic effects of low level radiation. A reappraisal of epidemiologists methods and observations. — *Health Phys.*, 1973, 24, 223.
- Stewart A., Webb J., Hewitt D.* A survey of childhood malignancies. — *Br. Med. J.*, 1958, 1, 1495.
- Stillman R. M., Chapa L., Stark M. L., Malik L. N., Keates J. R. W., Sawyer P. N.* A ten year study of heparin therapy for thrombophlebitis in ambulatory patients. — *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1977, 145, 193.

- Stites D. P., Car M. C., Fudenberg H. N.* Ontogeny of cellular immunity in the human fetus. — *Cell Immunol.*, 1974, 11, 257.
- Stoddard F. J., Myers R. E.* Connective tissue disorders in obstetrics and gynecology. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 102, 240.
- Strandberg M., Sandbock K., Axelsson O., Sundell L.* Spontaneous abortions among women in hospital laboratory. — *Lancet*, 1978, 1, 384.
- Streissguth A. P., Hanson J. W., Smith D. W.* The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. — In: Fifth International Conference on Birth Defects/Eds. J. W. Littlefield, F. J. G. Ebling, I. W. Henderson. Amsterdam: Excerpta Medica I. C. S., 1977, 426, 62.
- Sueiro M. M., Piloloto R.* Adrenica incompleta dos pequenos labios com caracter familiar. — *Arch. Anat. Antrop.*, 1964, 32, 187.
- Summitt R. L.* Cytogenetics in mentally defective children with anomalies: A controlled study. — *J. Pediatr.*, 1969, 74, 58.
- Summitt R. L.* Differential diagnosis of genital ambiguity in the newborn. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1972, 15, 112.
- Summitt R. L., Patau K.* Cytogenetic study of mentally defective children with congenital anomalies. — *J. Pediatr.*, 1964, 65, 1097.
- Sutherland G.* Heritable fragile sites on human chromosomes. II. Distribution, phenotypic effects, and cytogenetics. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1979, 31, 136.
- Sutherland G., Bauld R., Bain A.* Chromosome abnormality and perinatal death. — *Lancet*, 1974, 1, 752.
- Sutherland G. R., Bowser-Riley S. M., Bain A. D.* Chromosomal mosaicism in amniotic fluid cell cultures. — *Clin. Genet.*, 1975, 7, 400.
- Sutherland G. R., Wiener S.* Cytogenetics of 271 mongols. — *Aust. Paediatr. J.*, 1972, 8, 90.
- Sutinen S., Piironen O.* Marfan syndrome, pregnancy, and fetal dissection of aorta. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1971, 50, 295.
- Sveger T.* Liver disease in alpha₁-antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1316.
- Swan C.* Rubella in pregnancy as an aetiological factor in congenital malformation, stillbirth, miscarriage and abortion. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Emp.*, 1949, 56, 341.
- Swan C., Tosterin A. L., Moore B., Mayo H., Black B. H. B.* Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy, with special reference to relationship between German measles and cataract, deaf-mutism, heart disease and microcephaly, and to period of pregnancy in which occurrence of rubella is followed by congenital abnormalities. — *Med. J. Aust.*, 1943, 2, 201.
- Swapp G. H., Main R. A.* Neurofibromatosis in pregnancy. — *Br. J. Dermatol.*, 1973, 80, 431.
- Sweet R. A., Schrott H. G., Kurland R., Culp O. S.* Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940—1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. — *Mayo Clin. Proc.*, 1974, 49, 52.
- Szulman A. E., Surti U.* The syndromes of hydatidiform mole. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 131, 665.
- Taber L. H., Huber T. W.* Congenital syphilis. — In: *Infections of the Fetus and the Newborn Infant*/Eds. S. Krugman, A. A. Gershon. New York: Alan R. Liss, 1975, p. 483.
- Tabuchi A.* Fetal disorders due to ionizing radiation. — *Hiroshima J. Med. Sci.*, 1964, 13, 125.
- Tallent M. B., Simmons R. L., Najarian J. S.* Birth defects in child of male recipient of kidney transplant. — *J. A. M. A.*, 1970, 214, 1854.
- Tanimura T.* Effects on macaque embryos of drugs reported or suspected to be teratogenic to humans. — *Acta Endocrinol. (Suppl.) (Copenh.)*, 1972, 166, 293.
- Targum S. D., Gershon E. S.* Pregnancy, genetic counseling and the major psychiatric disorders. — In: *Genetic Diseases and Pregnancy*/Eds. J. D. Schulman, J. L. Simpson. New York: Academic Press, 1981.

- Tattersall R. B., Fajans S. S.** A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset diabetes of young people. — *Diabetes*, 1975, 24, 44.
- Tattersall R. B., Pyke D. A.** Diabetes in identical twins. — *Lancet*, 1972, 2.
- Taylor M. B., Juberg R. C., Jones B., Johnson W. A.** Chromosomal variability in the D₁ trisomy syndrome. — *Am. J. Dis. Child.*, 1970, 120, 374.
- Therkelsen A. J., Jensen O. M., Jonasson J., Lamm L. U., Lauritsen J. G., Lindsten J., Petersen G. B.** Studies on spontaneous abortions. — In: Nobel Symposium (23) Chromosome identification/Eds. T. Caspersson, L. Zech. New York: Academic Press, 1973, p. 43.
- Therkelsen A. J., Grunnet N., Kjart T., Myhre J. O., Jonasson J., Lauritsen J. G., Lindsten J., Bruun P. G.** Studies on spontaneous abortion. — Symposium on Chromosomal Errors in Relation to Reproductive Failure/Eds. A. Boue, C. Thibault. — Paris: INSERM, 1974, p. 81.
- Thiersch J. B.** Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-amiopterylyglutamic acid (4-amnio P. G. A.) administered by the oral route. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962, 63, 1298.
- Thiersch J. B.** The control of reproduction in rats with the aid of antimetabolites. Early experience with antimetabolites as abortifacient agents in man. — *Acta Endocrinol. (Copenh.)* (suppl.), 1956, 28, 37.
- Thomas B. C., Cohen B. H.** The familial occurrence of hypertension and coronary artery disease, with observations concerning obesity and diabetes. — *Ann. Intern. Med.*, 1955, 42, 90.
- Thompson J. D., Wharton L. R., Te Linde R. W.** Congenital absence of the vagina. An analysis of thirty-two cases corrected by the McIndoe operation. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, 74, 397.
- Thor L.** Familial ovarian carcinoma. — *J. R. Coll. Gen. Pract.*, 1977, 27, 169.
- Thurman T. F., Santos C. L.** New syndromes of mental retardation. — *Birth Defects*, 1975, 11(2), 264.
- Tisserant-Perrier M.** Etude comparative de certains processus de croissance chez les jumeaux. — *J. Genet. Hum.*, 1953, 2, 87.
- Toledo T. M., Harper R. C., Moses R. H.** Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. — *Am. Intern. Med.*, 1971, 74, 87.
- Totterman L. E., Saxon L.** Incorporation of tetracycline into human fetal bones after maternal drug administration. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1969, 48, 542.
- Tricomi V.** The Marfan syndrome and pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1965, 8, 334.
- Tuchmann-Duplessis H., David G., Haegel P.** Illustrated Human Embriology. I. Embryogenesis. II. Organogenesis. — New York: Springer-Verlag, 1972.
- Turner G.** An aetiological study of 1.000 patients with an I. Q. assessment below 51. — *Med. J. Aust.*, 1975, 2, 927.
- Turner G., Brookwell R., Daniel A., Selikowitz M., Zilibowitz M.** Heterozygous expression of X-linked mental retardation and X-chromosome marker fra(X) (q27). — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 662.
- Turner G. M., Oakley C. M., Dixon H. G.** Management of pregnancy complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy. — *Br. Med. J.*, 1968, 4, 281.
- Turunen A., Unnerus C. E.** Spinal changes in patients with congenital aplasia of the vagina. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1967, 46, 99.
- Tyson J. E., Barnes A. C., McKusick V. A., Scott C. J., Jones G. S.** Obstetrical and gynecologic considerations of dwarfism. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 108, 688.
- Uchida I. A., Holunga R., Lawler C.** Maternal radiation and chromosomal aberrations. — *Lancet*, 1968, 2, 845.
- Uchida I. A., Ray M., McRae J. M., Besant D. F.** Familial occurrence of trisomy 22. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1968, 20, 107.
- Udall V.** Toxicology of sulphonamide-trimethoprim combinations. — *Postgrad. Med. J.*, 1969, 45.
- UK.** Collaborative Study Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina fibida in early pregnancy. — *Lancet*, 1977, 1, 1323.

- United Nations* A report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with Annexes. — New York: United Nations Publication No. E 77. IX, 1977, 1.
- Upton A. C.* Late effects: Radiation carcinogenesis. — In: *Medical Radiation Biology*/Eds. G. V. Dalrymple, M. E. Gauden, G. M. Kolmorgen, H. H. Vogel. Philadelphia: WB Saunders, 1973, p. 213.
- Valenti C.* Endoamniocopy and fetal biopsy: A new technique. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, 114, 561.
- Van de Velde E., Staquet M. R., Breynaert R., Walbaum R., Saint-Aubert P., Farriauz J. P., Fontaine G.* La descendance des mere trisomiques 21. — *J. Genet. Hum.*, 1973, 21, 187.
- Van Dyke D. L., Palmer C. G., Nance W. E., Yu P. L.* Chromosomal polymorphism and twin zygoty. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1977, 29, 43.
- Van Gelder D. W., Kloepfer H. W.* Familial anorectal anomalies. — *Pediatrics*, 1961, 27, 334.
- Van Niekerk W. A.* True Hermaphroditism. — New York: Harper and Row, 1974.
- Van Waes A., Van de Velde E.* Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1969, 9, 224.
- Vassilakos P., Riotton G., Kajii T.* Hydatidiform mole: Two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical considerations. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 167.
- Vergnes H., Clerc A.* Erythrocyte enzyme activity in pregnancy. — *Lancet*, 1968, 2, 834.
- Verhoeven A. T. M., Mastboom J. L., Van Leusden H. A. I. M., Van Der Velde W. H. M.* Virilization in pregnancy coexisting with an (ovarian) mucinous cystadenoma: A case report and review of virilizing ovarian tumors in pregnancy. — *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1973, 28, 597.
- Vessell E. S.* Genetic and environmental factors affecting drug metabolism in man. Proc. 4th Int. Cong. Hum. Genet. — Paris, 1972. Amsterdam: Excerpta Medica I. C. S., 1972, 250, 391.
- Veveřa J., Zatloukai F.* Pfiřad urozenych malformaet řpusobenyeck pravdepodobne atebřinem podavan-ym uranem tehotenstvi. — *Česk. Pediatr.*, 1964, 19, 211.
- Vinazzer H.* Familial Glanzmann's disease — observations during pregnancy and delivery. — In: *Platelets*/Ed. O. N. Ulitin. Amsterdam: Excerpta Medica I. C. S., 1974, 357, 255.
- Vobecky J., Lussier A., Munan L.* Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in an ethnically homogenous population. Familial distribution of complaints. — *J. Chron. Dis.*, 1974, 27, 413.
- Vogel F., Motulsky A. G.* Human Genetics: Problems and Approaches. — New York: Springer-Verlag, 1979, p. 173 (appendix 5).
- von Sydow G.* Hypoprothrombinemia and cerebral injury in a newborn infant after dicoumarin treatment of the mother. — *Nord Med.*, 1947, 34, 1171.
- Wachtel S. S.* H-Y antigen and the genetics of sex determinants. — *Science*, 1977, 198, 797.
- Wachtel S. S.* The genetics of intersexuality: Clinical and theoretic perspectives. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 54, 671.
- Wachtel S. S., Ohno S., Koo G. C., Boyse E. A.* Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. — *Nature*, 1975, 257, 235.
- Wachtel S. S., Koo G. C., Breg W. R., Thaler H. T., Dillard C. M., Rosenthal I. M., New M., Lieber E., Miller O. J.* Serologic detection of a Y-linked gene in XX males and true hermaphrodites. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 750.
- Wallman I. S., Hilton H. B.* Teeth pigmented by tetracycline. — *Lancet*, 1962, 1, 827.
- Walsh P. C., Madden J. D., Harrod M. J., Goldstein J. L., MacDonald P. C., Wilson J. D.* Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 944.
- Walshe J. M.* Pregnancy in Wilson's disease. — *Q. J. Med.*, 1977, 46, 73.

- Warburton D. Chromosome four p-syndrome. — In: Birth Defects Atlas and Compendium/Ed. D. Bergsma:—Ed. 2. New York: Alan R. Liss, 1979, p. 249.
- Warburton D., Fraser F. C. Spontaneous abortion risks in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1964, 16, 1.
- Warburton D., Kline J., Stein Z. Monosomy X: A chromosome anomaly associated with young maternal age. — *Lancet*, 1980, 1, 67.
- Warkany J., Kalter H. Congenital malformations. — *N. Engl. J. Med.*, 1961, 265, 993.
- Warkany J., Nelson R. C. Appearance of skeletal abnormalities in the offspring of rats reared on a deficient diet. — *Science*, 1940, 92, 383.
- Warkany J., Schraffenberger E. Congenital malformations induced in rats by roentgen rays. — *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther.*, 1947, 57, 455.
- Watson G. I. Meclozine (Ancoloxin) and foetal abnormalities. — *Br. Med. J.*, 1962, 2, 1446.
- Watson J. D., Crick F. C. Molecular structure of nucleic acids. — *Nature*, 1953, 171, 737.
- Weatherall D. J., Clegg J. B., Wong H. B. The haemoglobin Barts' hydrops foetalis syndrome. — *Br. J. Haematol.*, 1970, 18, 357.
- Weber W. W. Survival and the sex ratio in trisomy 17—18. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1967, 19, 369.
- Weimer B. R. Congenital inheritance of inguinal hernia. — *J. Hered.*, 1949, 40, 219.
- Weinberg W. Beitrage zur Physiologic und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen. — *Pflugers Archiv Physiolog Menschen Tiere*, 1902, 88, 346.
- Weinberg W. Die Anlage zur Mehrlingsbeburth beim Menschen und ihre Vererbung. — *Arch. Rossen Gesellschaftsbiologie*, 1909, 6, 322.
- Weinstein E. D. Sex-linked imperforate anus. — *Pediatrics*, 1965, 35, 745.
- Weinstein E. D., Warkany J. Maternal mosaicism and Down's syndrome. — *J. Pediatr.*, 1963, 63, 599.
- Weinstein L., Chang T. W. Rubella immunization. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 100.
- Weiss H. J. Hereditary elliptocytosis with hemolytic anemia. — *Am. J. Med.*, 1963, 35, 455.
- Weller R. O. Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. — *Lancet*, 1974, 2, 594.
- Weller T. H., Macauley J. E., Craig J. M., Wirth J. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, 94, 4.
- Welter D. A. Trisomy 22 in a 20+ year-old female. — *Hum. Genet.*, 1978, 43, 347.
- Wertelecki W., Graham J. M., Sergovitch F. R. The clinical syndrome of triploidy. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, 47, 69.
- Wesselhoeft C. Rubella (German measles). — *N. Engl. J. Med.*, 1947, 236, 943.
- Whalley P. J., Pritchard J. A., Richards J. R. Sickle cell trait and pregnancy. — *J. A. M. A.*, 1963, 186, 1132.
- Whalley P. J., Martin F. G., Pritchard J. A. Sickle cell trait and urinary tract infections. — *J. A. M. A.*, 1964, 189, 903.
- White A. J. Vaginal atresia: High transverse septum. — *Obstet. Gynecol.*, 1966, 27, 695.
- Widholm O., Kantero R. L. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8.000 Finnish girls and their mothers. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* (Suppl.), 1971, 14, 1.
- Wilcox L. M. Ophthalmic features of chromosome deletion 4p-(Wolf-Hirschhorn syndrome). — *Am. J. Ophthalmol.*, 1978, 86, 834.
- Wikins J. L. Risks to offspring of patients with patent ductus arteriosus. — *J. Med. Genet.*, 1969, 6, 1.
- Williams J. D., Brumfitt W., Condie A. P., Reeves D. S. The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulphamethoxazole and trimethoprim. — *Postgrad. Med. J.*, 1969, 45, 71.

- Williamson A. P.* The Varicella-Zoster virus in the etiology of severe congenital defects. — *Clin. Pediatr.*, 1975, 14, 553.
- Williamson E. M.* A family study of atrial septal defect. — *J. Med. Genet.*, 1969, 6, 255.
- Willis C., Brannon W., Ochsner M.* Hypospadias and associated anomalies. — *South Med. J.*, 1967, 60, 969.
- Wilroy R. S., Givens J. R., Wisner W. L., Coleman S. A., Anderson R. N., Summitt R. L.* Hyperthecosis: An inheritable form of polycystic ovarian disease. — *Birth Defects*, 1975, 11(4), 81.
- Wilson J. D.* Roosters, Reifenstein's syndrome and hormone resistance. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 386.
- Wilson J. D., MacDonald P. C.* Male pseudohermaphroditism due to androgen resistance: Testicular feminization and resistance: Testicular feminization and related syndromes. — In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*/J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Frederickson. — Ed. 4. New York: McGraw-Hill, 1978, p. 894.
- Wilson J. D., Harrod M. J., Goldstein J. L., Hemsell D. L., MacDonald P. C.* Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 1097.
- Wilson J. G.* Differentiation and the reaction of rat embryos to radiation. — *J. Cell. Physiol.* (suppl. 1), 1954, 43, 11.
- Wilson J. G.* Environmental effects on development—teratology. — In: N. S. Assali. — (Ed.) *Pathophysiology of Gestation*. II. New York: Academic Press, 1972, p. 269.
- Wilson J. G.* Environment and Birth Defects. — New York: Academic Press, 1973.
- Wilson J. G.* Current of teratology. — In: *Handbook of Teratology*/Eds. J. G. Wilson, F. C. Fraser. New York: Plenum Press, 1977, p. 61.
- Wilson M. G., Towner J. W., Forsman I., Siris E.* Syndromes associated with deletion of the long arm of chromosome 18 del (18q). — *Am. J. Med. Genet.*, 1979, 3, 155.
- Winckel C. W. F.* Quinine and congenital injuries of the ear and eye of the foetus. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 1948, 51, 2.
- Winkler H., Hoffman W.* Zur Frage der Vererbbarkeit des Uterusmyom. — *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1938, 64, 253.
- Winkler J. M., Weinstein E. D.* Imperforate anus and heredity. — *J. Pediatr. Surg.*, 1970, 5, 555.
- Winter J. S. D., Kohn G., Mellman W. J., Wagner S.* A familial syndrome of renal, genital and middle ear anomalies. — *J. Pediatr.*, 1968, 71, 88.
- Winters J. J., Wachtel S. S., White B. J., Koo G. C., Javadpour N., Loriaux D. L., Sherins R. J.* H-Y antigen mosaicism in the gonad of a 46, XX true hermaphroditism. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 745.
- Witcofski R. L.* Radiobiologic aspects of nuclear medicine. — In: *Medical Radiology Biology*/Eds. G. V. Dalrymple, M. E. Golden, G. M. Kollmargen, H. H. Vogel. Philadelphia: WB Saunders, 1973, p. 246.
- Wolf A., Cowe D., Paige B. H.* Toxoplasmic encephalomyelitis: New case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoon. — *Am. J. Pathol.*, 1939, 15, 657.
- Wolf U.* XY gonadal dysgenesis and the H-Y antigen. Report on 12 cases. — *Hum. Genet.*, 1979, 47, 269.
- Wolf U.* Genetic aspects of H-Y antigen. — *Hum. Genet.*, 1981, 58, 25.
- Wolf U., Reinwein H., Porsch R., Schroter R., Baitsch H.* Defizienz an den Kurzen Armen eines Chromosoms N. 4. — *Humangenetik*, 1965, 1, 397.
- Wolff G.* Familial congenital diaphragmatic defect: Review and conclusions. — *Hum. Genet.*, 1980, 54, 1.
- Wolff J.* Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. — *Am. J. Med.*, 1969, 47, 101.
- Wolff S.* Radiation genetics. — In: *Mechanisms in Radiobiology. General Principles*/Eds. M. Errere, A. Forssbtrg. New York: Academic Press, 1961, p. 419.

- Wood J. W., Johnson K. G., Omori Y. In utero exposure to the Hiroshima atomic bomb. An evaluation of head size and mental retardation: Twenty years later. — *Pediatrics*, 1967, 39, 385.
- Wood J. W., Johnson K. G., Omori Y., Kawamoto S., Keehn R. Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. — *Am. J. Public Health*, 1967a, 57, 1381.
- Wood J. W., Keehn R., Kawamoto S., Johnson K. The growth and development of children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. — *Am. J. Public Health*, 1967b, 57, 1374.
- Woody N. C., Sistrunk W. F., Platon R. V. Congenital syphilis: A laid ghost walks. — *J. Pediatr.*, 1964, 64, 63.
- Woolf C. M., Koehn J. H., Coleman S. S. Congenital hip disease in Utah: The influence of genetic and nongenetic factors. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1968, 20, 430.
- Woolf C. M., Turner J. A. Incidence of congenital malformations among live births in Salt Lake City, Utah, 1951—1961. — *Soc. Biol.*, 1969, 16, 270.
- Wretmark G. The peptic ulcer individual, a study in heredity, physique and personality. — *Acta Psychiatr. Neurologica Scand.* (Suppl.), 1953, 84.
- Wyandt H. E., Magenis R. E., Hecht F. Abnormal chromosomes 14 and 15 in abortions, syndromes, and malignancy. — In: *New Chromosomal Syndrome*/Ed. J. J. Yunis. New York: Academic Press, 1977, p. 301.
- Wyll S. A., Hermann K. L. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women. — *J. A. M. A.*, 1973, 225, 1472.
- Wyshak G., White C. Genealogical study of human twinning. — *Am. J. Public Health*, 1965, 55, 1586.
- Yamamoto Y., Ogasa Wara N., Gotoh A., Komiya H., Nakai H., Kuroki Y. A case of 21q-syndrome with normal SOD-1 activity. — *Hum. Genet.*, 1979, 48, 321.
- Yamazaki J., Wright S., Wright P. Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki. — *Am. J. Dis. Child.*, 1954, 87, 448.
- Yamamoto M., Ingalls T. Delayed fertilization and chromosomal anomalies in the hamster embryo. — *Science*, 1972, 176, 518.
- Yerushalmy J., Milkovich J. Evaluation of the teratogenic effect of meclozine in man. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 93, 553.
- Young B. K., Gorstein F. Maternal osteogenesis imperfecta. — *Obstet. Gynecol.*, 1968, 31, 461.
- Yunis J. J. *New Chromosomal Syndromes*. — New York: Academic Press, 1977.
- Yunis J. J., Ramsay N. Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13. — *Am. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 161.
- Zachmann M., Vollman J. A., Hamilton W., Prader A. Steroid 17, 20-desmolase deficiency: A new cause of male pseudohermaphroditism. — *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1972, 1, 369.
- Zackai E. H., Mellman W. J., Neiderer B., Hanson J. W. The fetal trimethadione syndrome. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 280.
- Zamboni L., Mishell D. R., Jr., Bell J. H., Baca M. Fine structure of the human ovum in the pronuclear stage. — *J. Cell. Biol.*, 1966, 30, 579.
- Zelson C., Rubio E., Wasserman E. Neonatal narcotic addiction: 10-year observation. — *Pediatr.*, 1974, 48, 178.
- Zenzes M. T., Wolf U., Engel W. Organization in vitro of ovarian cells into testicular structures. — *Hum. Genet.*, 1978, 44, 333.
- Zenzes M. T., Wolf U., Gunther E. Studies in the function of H-Y antigen: Dissociation and reorganization experiments on rat gonadal cells. — *Cytogenet. Cell Genet.*, 1978, 20, 365.
- Zetterqvist P. A clinical and genetic study of congenital heart defects. The Institute of Medical Genetics. — Uppsala: University of Uppsala, 1972.
- Zierski M. Effects of ethionamide on the development of the human fetus. — *Gruzlica*, 1966, 34, 349.
- Zimmerman T. S., Ratnoff O. D., Littell A. S. Detection of carriers of classic hemophilia using an immunologic assay for antihemophilic factor (factor VIII). — *J. Clin. Invest.*, 1974, 50, 255.