

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ПСИХИАТРИИ

*На правах рукописи*

**ГРИГОРЬЕВА Наталия Константиновна**

*УДК 616.899:616.633-053.2:575.113*

**ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНА ФЕНИЛКЕТОНУРИИ  
У ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ**

(Психиатрия — 14.00.18)

**Автореферат  
диссертации на соискание  
ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**МОСКВА — 1987**

Работа выполнена в лаборатории кафедры психиатрии (зав.— доктор медицинских наук, профессор Т. Т. Сорокина) Минского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института (ректор — доктор медицинских наук, профессор А. И. Кубарко)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Т. Т. Сорокина**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Б. В. Лебедев**

доктор медицинских наук, профессор **Р. Г. Голодец**

Ведущая организация —

институт клинической психиатрии ВНЦПЗ АМН СССР

Защита состоится \_\_\_\_\_ 1987 года в \_\_\_\_\_ часов на

заседании специализированного Совета Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РСФСР по адресу: 107258, Москва, ул. Потешная, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 1987 г.

Ученый секретарь специализированного Совета кандидат медицинских наук **Г. М. Курапова**

Актуальность работы. Выявление гетерозиготного носительства рецессивных генов в популяции — одна из актуальных задач практической медицины, направленная на профилактику рождения больного ребенка. Задача эта актуальна и для фенилкетонурии (ФКУ).

В европейских популяциях ФКУ встречается с частотой 1:10000, следовательно, каждый 50 житель — носитель гена ФКУ (Р.Кон, К.Рот, 1986). При массовом обследовании детей на наследственную патологию обмена частота ФКУ в Белоруссии равна 1:6000 новорожденных (Г.Л.Цукерман, В.К.Кучинская, 1983), что значительно выше, чем в среднем по стране. Частота гетерозиготного носительства по гену ФКУ на территории белорусской республики имеет значительную распространенность и составляет 1:38,73, следовательно, каждый 38 житель БССР является носителем мутантного гена. Повышенная распространенность ФКУ среди новорожденных и значительная частота гетерозиготного носительства в популяции Белоруссии определили ход наших исследований.

Анализ литературных данных показал, что гетерозиготные носители гена ФКУ комплексно не обследовались, не проводилась сравнительная оценка с контрольными группами. В литературе отсутствует детальное описание внешних, характерологических, патохарактерологических и соматических особенностей гетерозигот, следовательно, в настоящее время не существует разработанных критериев для выявления группы риска гетерозиготного носительства по гену ФКУ.

Также недостаточно изучен вопрос о влиянии заболеваний гетерозиготных по гену ФКУ матерей на течение фенилкетонурического процесса у пробандов. Остаются неясными факторы, определяющие раннее проявление фенилкетонурии у детей.

Учитывая недостаточную разработанность критериев выявления гетерозигот по гену ФКУ по характерологическим, патохарактерологическим и внешним особенностям, типичным соматоаллергическим заболеваниям, иммунологическим признакам (группам крови системы

ABO, фенотипам гаптоглобинов) и дерматоглифическим показателям, а у женщин - носительниц мутантного гена - и акушерской патологии, мы в своей работе считали целесообразным провести соответствующие исследования для выявления клинических особенностей у носителей мутантного гена и проследить влияние соматоаллергической и акушерской патологии гетерозиготных матерей на течение ФКУ у пробандов.

Несмотря на тот факт, что исследование новорожденных дает возможность выявить в ранние сроки фенилкетонурию и оказать им своевременную помощь, нам представляется более перспективным профилактическое направление и предупреждение рождения больных (гомозигот по гену ФКУ).

Цель исследований. Главная цель нашей работы - получить данные, способствующие профилактике рождения детей, больных ФКУ, а также позволяющие проведению более эффективной организации лечебно-воспитательного режима в семьях с больными детьми.

Учитывая основные направления наших исследований, нами поставлены следующие задачи:

1. Изучить характерологические, патохарактерологические и внешние особенности у гетерозиготных носителей по гену ФКУ.
2. Проанализировать частоту соматической патологии у гетерозиготных по гену ФКУ матерей и определить влияние соматоаллергических заболеваний носительниц мутантного гена на степень тяжести клинических проявлений ФКУ у пробандов.
3. Изучить частоту акушерской патологии у гетерозиготных матерей и определять влияние гетерозиготного носительства на степень выраженности психопатологических проявлений у больных детей.
4. Изучить модифицирующее влияние гена ФКУ на иммунологические признаки (группы крови системы ABO и наследственные вари-

анты гаптоглобина) и дерматоглифические показатели.

5. На основании выделенных фенотипических особенностей разработать критерии по выявлению группы риска гетерозиготного носительства гена ФКУ.

6. Проанализировать влияние лечебно-воспитательного режима в семье на психофизическое развитие детей, больных ФКУ.

Научная новизна. В результате исследований впервые установлено, что ген ФКУ снижает устойчивость организма к отдельным пищевым продуктам, некоторым химическим веществам, атмосферным факторам внешней среды и ряду медикаментозных препаратов и повышает частоту соматоаллергических заболеваний. У гетерозиготных носителей выявлены характерологические, патохарактерологические и внешние особенности, а у женщин - носительниц мутантного гена - и акушерская патология.

Нами выделена группа риска гетерозиготного по гену ФКУ носительства на основании характерологических, патохарактерологических, внешних особенностей, соматоаллергических, соматовегетативных и сосудистых нарушений, а также иммунологических признаков (групп крови системы ABO, наследственных вариантов гаптоглобина) и дерматоглифических показателей.

Вероятность гетерозиготного носительства увеличивается у лиц, имеющих группу крови A(II) и вариант гаптоглобина 2-I. Ген ФКУ выявляет дерматоглифические особенности у родителей детей, больных ФКУ (уменьшение симметрий пальцевых узоров, увеличение формулы пальцевого узора  $LW$ , увеличение частоты белых линий  $\gamma$ , уменьшение  $\beta$  и отсутствие  $\alpha$ , уменьшение узоров на тенер/I и IV межпальцевой подушечке и увеличение на гипотенере).

Получены новые данные о влиянии клинических проявлений гетерозиготных матерей на течение фенилкетонурического процесса у гомозиготных по гену ФКУ детей. Показано также, что соматоаллер-

гическая патология гетерозиготных матерей в период беременности является одним из провоцирующих факторов не только раннего, но и более тяжелого течения фенилкетонурии у пробандов. Акушерская патология не оказывает существенного влияния на степень выраженности психопатологических нарушений у детей.

Новыми являются данные об особенностях лечебно-воспитательной работы с больными детьми в зависимости от типов акцентуации характера родителей - гетерозиготных носителей гена ФКУ.

Практическая значимость. Полученные данные о характерологических и патохарактерологических особенностях по гену ФКУ должны быть положены в основу проведения психокоррекционной и психотерапевтической работы в семьях детей, больных ФКУ, что необходимо при налаживании специфической диетотерапии и неспецифического лечения.

Среди родственников детей, больных ФКУ, высокую группу риска составляют лица с сосудистыми (варикозное расширение вен), соматовегетативными (вегетососудистая дистония по гипотоническому типу) и аллергическими (экзема, нейродермиты, аллергические дерматиты на воздействие пищевых продуктов, химических веществ и медикаментозных препаратов) проявлениями, а также лица, имеющие группу крови А(II) и вариант Нр 2-1. При проведении медико-генетических консультаций родственникам, в семьях которых имеются больные ФКУ, полученные нами данные о степени риска гетерозиготного носительства дают возможность отобрать необходимый контингент для проведения сложного биохимического исследования, позволяющего уточнить гетерозиготное носительство гена ФКУ. Полученные данные будут способствовать профилактике рождения детей, больных ФКУ.

Апробация кандидатской диссертации проведена на 62-м заседании детской секции невропатологов и психиатров и на заседании

кафедры психиатрии Минского государственного медицинского института (1985).

Внедрения в практику. Практические рекомендации, выработанные на основании полученных в диссертации результатов, касающихся выделения группы риска гетерозиготного носительства по гену ФКУ, используются в Белорусском НИИ охраны материнства и детства и в Республиканской клинической психиатрической больнице МЗ БССР.

Публикация результатов исследования. По материалам работы имеется 12 публикаций. Список работ приводится в конце автореферата.

Объем работы. Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, указателя литературы, включающего 128 отечественных и 92 иностранных источника, и приложения. Работа иллюстрирована 41 таблицей. Основной материал изложен на 125 страницах.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Ген ФКУ нередко проявляется у гетерозиготных носителей внешними, характерологическими, патохарактерологическими особенностями, соматоаллергическими, сосудистыми, вегетососудистыми нарушениями, а у женщин - и акушерской патологией.

2. Наиболее частыми характерологическими и патохарактерологическими особенностями гетерозиготных носителей являются шизопатия неустойчивого круга, акцентуация характера по шизоидному, аффективно-лабильному, психастеничному типам и только 21,9% родителей могут быть отнесены к гармоничным личностям. У большинства носителей мутантного гена развивались психогенные расстройства невротического и депрессивного характера.

3. Большинство гетерозиготных носителей имеют светлые волосы, голубые глаза и белую сухую кожу. У них чаще, чем в общей популяции, развивались соматоаллергические (экземы, нейродермиты)

аллергические риниты и аллергические дерматиты), сосудистые (варикозное расширение вен) и вегетососудистые (вегетососудистая дистония по гипотоническому типу) нарушения.

Соматоаллергические заболевания матери в период беременности являются, видимо, одним из провоцирующих факторов раннего и более тяжелого проявления ФКУ у пробандов.

4. В гетерозиготном состоянии ген ФКУ оказывает модифицирующее влияние на распределение в популяции групп крови системы АВО и наследственных вариантов гаптоглобина, способствует увеличению среди гетерозиготных носителей лиц с группой крови А(II) и вариантом Нр 2-1.

5. Ген ФКУ выявляет у носителей мутантного гена дерматоглифические особенности (уменьшение симметрий пальцевых узоров, увеличение формулы пальцевого узора  $LW$ , увеличение частоты белых линий типа  $\gamma$ , уменьшение типа  $\beta$  и отсутствие  $\alpha$ , уменьшение узоров на тенер/1 и IV межпальцевой подушечке и уменьшение на гипотенере).

Материал и методы исследования. На протяжении 10 лет проводилось динамическое наблюдение за 127 больными ФКУ и членами их семей, проживающих на территории Белоруссии. 127 детей, больных ФКУ, находилось под наблюдением детского психиатрического отделения РКПБ МЗ БССР. Одновременно велось наблюдение за их 251 биологическим родителем (127 матерей и 124 отцов), являющихся гетерозиготными носителями гена ФКУ, в возрасте от 20 до 50 лет.

Контрольная группа состояла из 100 здоровых мужчин и 100 женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Другая контрольная группа (100 человек) состояла из родителей психически больных детей, не состоящих в кровном родстве с семьями больных ФКУ и обратившимся за консультативной помощью к работникам кафедры.

У гетерозиготных носителей и контрольных групп изучались

внешние, характерологические, патохарактерологические, соматические особенности, а у женщин - и акушерская патология. Личностные особенности гетерозиготных носителей исследовались с помощью личностного опросника Айзенка. По перечисленным параметрам гетерозиготные носители сравнивались с контролем.

Группы крови системы АВО определялись методом стандартных сывороток в реакции на плоскости (М.А.Умнова, М.Г.Москвитин, 1972).

Наследственные варианты гаптоглобинов плазмы крови определялись по методике F.Kristijansson (1961) в модификации D.Osterhoff (1964).

Снятие отпечатков пальцев и ладоней производилось общепринятой методикой с применением типографской краски.

Определение уровня свободных аминокислот проводилось на аминокислотном анализаторе "ААЛ-881 Микротехника" по методике И.Гуанек (1978).

Определение уровня фенилаланина в плазме крови методом электрофореза проводилось по методике В.Г.Визер и соавт. (1977).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенные исследования показали, что более 80% гетерозиготных носителей оставались социально адаптированными. Большинство из них имели среднее, среднее специальное и высшее образование и только 2,8% - выпускники вспомогательных школ. 13,1% родителей детей, больных ФКУ, злоупотребляли алкогольными напитками, 9,9% лечились по поводу хронического алкоголизма, 3,2% - лечились в ЛТП.

В зависимости от типа личностных особенностей гетерозиготные носители разделены на 5 групп. Сравнительная оценка проводилась с контрольной группой родителей психически больных детей.

I группа (22,3%) нами отнесена к акцентуированным чертам характера шизоидного типа. Это замкнутые, относительно холодные люди. Интересы их ограничивались узким кругом проблем и увлечений. Длительная психотравмирующая ситуация (воспитание и лечение ребенка, больного ФКУ) часто приводила к еще большей обособленности и способствовала переходу скрытой акцентуации в явную. В контрольной группе родителей психически больных детей этот вариант акцентуации составил 12% ( $P < 0,05$ ).

II группа (19,9%) отличалась живым складом характера. Это были, в основном, добродушные, мягкие, но несколько тревожные люди. Настроение их зависело от внешней среды: сказанного слова, предстоящей встречи. Длительная психотравмирующая ситуация (воспитание и лечение ребенка, больного ФКУ) способствовала возникновению у них аффективных расстройств субдепрессивного характера, продолжительностью 2-3 недели.

Психотравмирующая ситуация способствовала заострению лабильных черт характера и переходу скрытой акцентуации в явную. Аффективные колебания субдепрессивного характера способствовали превращению лабильного типа акцентуации в аффективно-лабильный. В контрольной группе родителей акцентуации характера аффективно-лабильного типа нами не выявлено.

III группа гетерозиготных носителей (22,3%) отнесена к акцентуированным чертам характера психастенического типа. Эта группа родителей отличалась робостью, неуверенностью в своих действиях, склонностью к самоанализу, у большинства из них возникали навязчивые идеи и ритуалы. Декомпенсация проявлялась пониженным фоном настроения, беспричинной тревогой, резким снижением работоспособности. Такое состояние длилось 1-2 дня. В контрольной группе родителей психически больных детей этот вариант акцентуации составил 10% ( $P < 0,05$ ).

IV группа (21,9%) отнесена нами к гармоничным личностям. У гармоничных личностей тяжелая психическая травма вызвала лишь адекватные личностные реакции с последующей быстрой адаптацией. По мере затухания реактивного состояния (на невротическом уровне) родители самозабвенно отдавались заботам о больном ребенке. В контрольной группе гармоничные личности нами не выявлены.

У группа (13,5%) отнесена к психопатическим личностям неустойчивого круга. Родители этой группы легко попадали под влияние среды, злоупотребляли алкогольными напитками, что приводило к частой смене профессий и работы. 26,5% из них привлекались к судебной ответственности, 23,6% - лечились в ЛТП, у 29,4% на фоне алкогольного опьянения были суицидальные попытки.

В большинстве случаев причиной социальной деградации являлся хронический алкоголизм. В контрольной группе родителей психически больных детей этот вариант психопатии составил 3% ( $P > 0,05$ ).

Анализ личностных особенностей родителей показал, что акцентуированные черты характера по шизоидному, аффективно-лабильному, психастеническому типам заострились и четко проявлялись в условиях психотравмирующей ситуации, декомпенсировались психопатические черты характера неустойчивого круга и только у 21,9% родителей с гармоничными личностными особенностями, несмотря на психотравмирующую обстановку, соответствующие патологические расстройства отсутствовали.

В условиях психотравмирующей ситуации (воспитание и лечение ребенка, больного ФКУ) у большинства гетерозиготных носителей мутантного гена развивались психогенные расстройства невротического и депрессивного характера. Анализ показал, что в первой половине беременности у 76,3% гетерозиготных матерей развивался астенодепрессивный синдром (в контрольных группах: здоровые женщины - 1%, матери психически больных детей - 2%). Нам представ-

ляются эти данные интересными, т.к. психофизические нагрузки в период беременности у гетерозиготных матерей способствуют интенсификации обменных процессов и проявляются психическими особенностями. Видимо, эти особенности имеют определенную специфичность и свидетельствуют об определенном тропизме проявления гена ФКУ в период беременности.

Нами подтверждены известные в литературе данные о биохимических особенностях гетерозиготных носителей: уровень фенилаланина, тирозина приближался к здоровой популяции. Однако у родителей детей, больных ФКУ, в 2,7 раза отмечается повышение фенилаланиново-тирозинового коэффициента по сравнению с контрольной группой здоровых взрослых (у гетерозиготных родителей - 2,6, в контроле здоровых взрослых - 0,96).

При сопоставлении цвета волос, глаз, кожи у гетерозиготных носителей гена ФКУ с контрольными группами установлено, что более 68,5% родителей пробандов имели светлые волосы, голубые глаза и белую сухую кожу (в контроле здоровых взрослых - 2%, в контрольной группе родителей психически больных детей - 7%).

Было также отмечено, что кожа родителей больных ФКУ детей чувствительна к солнечным лучам, изменениям температуры воздуха и воздействию химических веществ (лако-красочных материалов, стиральных порошков).

У гетерозиготных носителей чаще, чем в общей популяции и контрольной группе родителей психически больных детей, встречались такие заболевания, как солнечные дерматиты, экземы, нейродермиты, бронхиальная астма, аллергические дерматиты на отдельные пищевые продукты, химические раздражители и медикаментозные препараты.

У 65,7% гетерозиготных носителей выявлялись соматоаллергические заболевания (контроль здоровых взрослых - 8,5%, контроль

родителей психически больных детей - 4%). Течение перечисленных, преимущественно аллергического характера, заболеваний доброкачественное, с периодическими обострениями в ситуации повышенной психофизической нагрузки на организм.

Варикозное расширение вен (19,9%) у гетерозиготных носителей, по сравнению с контрольными группами, встречалось в более молодом возрасте (20-25 лет), чаще проявлялось после 35 лет и протекала с минимальным изменением сосудов в виде "изолированных венчиков". Исключение составляли женщины - носительницы мутантного гена, у которых наступила декомпенсация варикозного расширения вен в период беременности.

В контрольных группах варикоз встречался в возрасте после 40 лет, в процесс вовлекалась большая и малая вена ооочевне и ветви первого порядка, в более тяжелых случаях появлялся варикоз язвенного типа с дерматозом.

У 49,7% гетерозиготных родителей диагностировалась вегетососудистая дистония, причем у 31% из них выявлялась вегетососудистая дистония по гипотоническому типу.

Ген ФКУ у носительниц мутантного гена в период беременности повышает чувствительность организма на внешние раздражители и способствует первичному проявлению и обострению аллергических и других заболеваний.

У 55,1% гетерозиготных матерей в период беременности наряду с реакцией на пищевые продукты, химические вещества и физические факторы внешней среды выявлялось первичное проявление и обострение соматоаллергических заболеваний (экзема, аллергические риниты, нейродермиты, аллергические дерматиты на отдельные пищевые продукты, некоторые химические вещества, медикаментозные препараты) (контроль здоровых взрослых женщин - 2%, контроль матерей психически больных детей - 4%).

У 29,1% носительниц мутантного гена в период беременности наблюдалось обострение или первичное проявление варикозного расширения вен, преимущественно в возрасте 20-35 лет. Первичный варикоз у гетерозиготных матерей (11,8%) протекал с минимальным изменением сосудов в виде "изолированных венчиков". У 12,6% гетерозиготных матерей декомпенсация варикоза проявлялась с первых месяцев беременности и сопровождалась отечностью ног с последующим расширением и петлеобразованием вен и только у 4,7% носительниц мутантного гена обострившийся варикоз протекал с вовлечением в болезненный процесс ствола большой и малой вены  $sovera_e$  и ветвей первого порядка.

В контрольных группах (здоровые женщины - 1%, матери психически больных детей - 2%) варикозное расширение вен в период беременности чаще встречалось после 40 лет, в процесс вовлекалась большая и малая вена  $sovera_e$  и ветви первого порядка, в более тяжелых случаях наблюдался варикоз язвенного типа с дерматозом. Тяжелых вариантов варикоза язвенного типа у гетерозиготных матерей не выявлялось.

Нами изучались акушерские анамнезы матерей пробандов и сравнивались с аналогичными данными женщин, родивших здоровых детей, и женщин, имевших детей с различной нервно-психической патологией.

У гетерозиготных матерей по сравнению со здоровыми женщинами и матерями психически больных детей, достоверно чаще наблюдались токсикозы беременностей, нефропатии, перенесенные роды.

Частота акушерской патологии у гетерозиготных матерей (38%) соответствует литературным данным (49,2%) (М.Г.Блюмина, 1973) и значительно превышает частоту у здоровых женщин (9,6%) и у матерей психически больных детей (14,7%) контрольных групп.

По видимому, ген ФКУ у гетерозиготных матерей стимулирует

в период беременности проявления варикоза, соматоаллергических заболеваний и увеличивает процент акушерской патологии.

Нами исследовались группы крови системы АВО и наследственные варианты гаптоглобина.

У гетерозиготных носителей наблюдалось достоверное повышение группы крови А(II) (59,7%) (контроль 38,1%,  $P < 0,001$ ) с пропорциональным уменьшением группы крови О(I) (24,7%) (контроль 35,7%,  $P < 0,05$ ) и В(III) (11,9%) (контроль 19,8%,  $P < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми взрослыми.

Такая же закономерность характерна для системы гаптоглобинов. У гетерозиготных носителей по сравнению с контрольной группой здоровых взрослых чаще встречались лица с гетерозиготным вариантом Нр 2-1 (76,0%) (контроль 53,3%,  $P < 0,001$ ) и уменьшение количества лиц с Нр 2-2 (12,3%) (контроль 34,9%,  $P < 0,001$ ).

Проведенная корреляция распределения наследственных вариантов гаптоглобина и групп крови системы АВО показала, что у гетерозиготных носителей увеличение лиц с вариантом Нр 2-1 и группой крови А(II) сочетается с преимущественным уменьшением лиц с вариантом Нр 2-2 и группой крови О(I), вариантом Нр 2-2 и группой крови А(II) и вариантом Нр 2-2 и группой крови В(III).

Таким образом, вероятность гетерозиготного носительства увеличивается у лиц, имеющих группу крови А(II) и вариант Нр 2-1.

Наряду с группами крови нами использованы дерматоглифические показатели. Изучались дерматоглифические особенности рисунка ладоней и пальцев рук у родителей детей, больных ФКУ, и в контрольной группе здоровых мужчин и женщин.

Распределение типов пальцевых узоров у родителей пробандов аналогично контрольной группе. Наибольшая симметричность расположения пальцевых узоров свойственна контрольной группе, наименьшая - гетерозиготным носителям гена ФКУ.

У гетерозиготных родителей чаще наблюдалась формула пальцевого узора  $\mathcal{LW}$  с соответственным уменьшением формул  $\mathcal{RLW}$  и  $\mathcal{L}$  по сравнению с контролем.

У гетерозиготных родителей, особенно матерей, отмечалось значительное увеличение частоты белых линий типа  $\mathcal{J}$ , уменьшение типа  $\beta$  и отсутствие линий типа  $\mathcal{d}$  по сравнению со здоровыми взрослыми.

Нами отмечены значительные различия в частоте ладонных узоров у гетерозиготных носителей и в контрольной группе. У родителей пробандов уменьшена частота ладонных узоров на тенер/І и ІV межпальцевой подушечки и повышение на гипотенере. У гетерозиготных носителей главная линия А по сравнению с контрольной группой чаще оканчивалась в 5 ладонном поле и реже во 2 и 4. Достоверных различий по окончанию линий В, Д и С не выявлено. Исследование количества пальцевых трирадиусов ( $a, b, c, d$ ) оказалось малоинформативным. У носителей мутантного гена доминировал трирадиус  $t$ .

Установлено, что уровень фенилаланина в крови носительниц мутантного гена в обычном состоянии (вне беременности) приближается к концентрации здоровых женщин, однако отмечается повышение фенилаланиново-тирозинового коэффициента. Анализ показал, что величина фенилаланиново-тирозинового коэффициента не оказывает влияния на раннее проявление и течение фенилкетонурического процесса у пробандов. Однако взаимодействие гетерозиготной матери и гомозиготного плода неблагоприятно сказывалось на течение фенилкетонурического процесса у ребенка. У 44,1% матерей в период беременности обострились и у 11% матерей впервые выявлялись такие соматоаллергические заболевания, как экзема, аллергические дерматиты, нейродермиты, аллергические риниты, как реакция на некоторые пищевые продукты, отдельные химические вещества и атмосферные факторы внешней среды. У 91,4% пробандов, рожденных груп-

пой матерей с соматоаллергической патологией, фенилкетонурический процесс развивался в первые месяцы жизни (І группа учета) и только у 8,6% - в более поздние сроки (4-5 месяцев) (2 группа учета).

В зависимости от времени проявления фенилкетонурического процесса у больных детей мы разделили всех больных на 2 группы:

І группа (57,5%) - раннее развитие фенилкетонурического процесса (до 3 месяцев).

ІІ группа (42,5%) - проявление признаков заболевания в более поздние сроки (4-6 месяцев).

Анализ показал, что у матерей пробандов с ранним развитием фенилкетонурического процесса (І группа) достоверно чаще (87,6%) диагностировались соматоаллергические заболевания по сравнению с матерями больных, фенилкетонурия у которых развивалась в более поздние сроки (ІІ группа), (11%).

Дети, у которых ФКУ проявилась в первые месяцы жизни, резко отставали в психофизическом развитии по сравнению с больными ІІ группы. У них чаще диагностировались эпилептические припадки, экссудативный диатез, отмечалось более тяжелое течение соматических заболеваний, лечение которых осложнялось аллергическими реакциями на прием медикаментозных препаратов. Следовательно, среди многих причин, влияющих на раннее проявление фенилкетонурии у детей, можно выделить внутриутробную сенсализацию плода вследствие соматоаллергических заболеваний матери в период беременности.

Акушерская патология (самопроизвольное прерывание беременности, угрожающие выкидыши, токсикозы беременности) чаще встречались у матерей пробандов ІІ группы (51%) по сравнению с матерями пробандов І группы (23%) и, согласно нашим наблюдениям, не оказывала утяжеляющего влияния на проявление фенилкетонурии у больных детей.

У больных II группы раньше формировались психофизические навыки, реже диагностировался экссудативный диатез, эпилептические припадки, соматические заболевания по сравнению с больными I группы. У пробандов II группы встречалось больше лиц с легким интеллектуальным снижением. Следовательно, высокий процент акушерской патологии у матерей пробандов II группы и менее выраженная психопатологическая симптоматика больных этой группы свидетельствует о том, что акушерская патология существенного влияния на степень выраженности психопатологических нарушений у детей, больных ФКУ, не оказывает.

Важное значение в организации лечебно-воспитательного режима отводилось специфической диетотерапии и методам обучения больных детей в домашних условиях. Результаты лечения больных детей во многом зависели от характерологических особенностей родителей - гетерозиготных носителей гена ФКУ. Более благополучными считались семьи, у которых один из родителей был гармоничной личностью. Более 60% гетерозиготных матерей, относящихся к гармоничным личностям, работали на подставки или полностью оставляли работу и занимались воспитанием и лечением больного ребенка.

Родители, относящиеся к гармоничным личностям, большое внимание уделяли воспитанию у детей навыков самослуживания, развитию тонкой моторики. Родители этой группы, как правило, критически оценивали своих детей. Соглашались с врачами в тех случаях, если совместный труд воспитателей, логопедов и семьи не приводил к желаемому результату и ребенка приходилось направлять в учреждение социального обеспечения.

Родители с акцентуированными чертами характера по шизоидному типу много внимания и сил уделяли воспитанию и лечению больных детей, стенично добиваясь своей цели. Для них не существовало никаких преград. Иногда в таких семьях глубокий имбецил знал

больше, чем другие дети с такой же степенью умственной отсталости. Родители возлагали большие надежды на возможность излечения больных детей. Возили их на занятия в детские дошкольные учреждения и к логопедам, в домашних условиях постоянно занимались повторением пройденного материала. Родители этой группы добивались определения больных детей во вспомогательные школы. В условиях школьного обучения большинство из них оказывались неспособными усвоить школьную программу и решением медико-педагогической комиссии отчислялись из школ.

Группа родителей с аффективно-лабильным типом характера, замечая отставание своих детей от сверстников, недостатки в его умственном развитии, глубоко, даже трагически, переживали их неполноценность. Они проникались к больным детям жалостью, окружали чрезмерным вниманием и освобождали их от посильного труда. Доброта этой группы родителей не приносила пользы. Наоборот, чрезмерная опека лишала ребенка приобретения элементарных навыков и знаний.

Родители с акцентуированными чертами характера психастенического типа стеснялись своих детей, прятали их от людей, не посещали с ними общественных мест, иногда отказывали детям в прогулках, лишали жизненных впечатлений, больные дети развивались особенно медленно, росли изолированными от внешней среды, их ограниченные потенциальные возможности почти не развивались.

Психопатические черты характера неустойчивого круга у гетерозиготных родителей, декомпенсированные хроническим алкоголизмом, приводили к крайним мерам воспитания больного ребенка в семье. Ребенок в таких семьях занимал положение "золушки". Зачастую в этих семьях применяли запрещенные физические меры воздействия по отношению к беззащитным недоразвитым детям. Эти родители стремились всю ответственность за больного ребенка переложить

на близких людей (жену, мужа, бабушку, дедушку). Такие методы воспитания задерживали и осложняли развитие детей, больных фенилкетонурией.

Из сказанного следует, что характерологические особенности родителей и микроклимат в семье оказывают значительное влияние на формирование психофизического развития больного ребенка.

Проведенные исследования показывают, что гетерозиготные носители мутантного гена имеют свою клиническую структуру характерологических, патохарактерологических, соматических, биохимических и дерматоглифических особенностей, а также присущее им распределение групп крови системы АВО и наследственных вариантов гаптоглобина.

При определенных условиях клинические проявления гена ФКУ у гетерозиготных носителей влияют на формирование и течение фенилкетонурического процесса у пробандов.

## ВЫВОДЫ

1. Ген ФКУ в гетерозиготном состоянии проявляется характерологическими и патохарактерологическими особенностями: психопатией неустойчивого круга (13,5%), акцентуацией характера по шизоидному (22,3%), аффективно-лабильному (19,9%), психастеническому (22,3%) типам и только 21,9% родителей отнесены к гармоничным личностям. У большинства гетерозиготных носителей развивались психогенные расстройства невротического и депрессивного характера. Отмечена высокая частота (76,3%) кратковременных, в ряде случаев повторных, астенодепрессивных реакций у гетерозиготных женщин в период беременности.

2. Гетерозиготные носители имеют ряд типичных постоянных стигм (большинство из них сьетловодосные, голубоглазые, светлоко-

жие). У них выявляется высокая частота (65,7%) аллергических заболеваний (экзема, нейродермиты, аллергические дерматиты) при воздействии отдельных пищевых продуктов, химических веществ, медикаментозных препаратов. Отмечена также, по сравнению с контролем, повышенная встречаемость вегетососудистых и сосудистых нарушений: вегетососудистая дистония по гипотоническому типу (31%), варикозное расширение вен (19,9%).

3. Ген ФКУ выявляет у гетерозиготных носителей дерматоглифические особенности (уменьшение частоты симметрий пальцевых узоров, увеличение частоты формулы пальцевого узора  $LW$ , увеличение частоты белых линий типа  $\gamma$ , уменьшение типа  $\beta$  и отсутствие  $\alpha$ , уменьшение узоров на тенар/1 и 1V межпальцевой подушечке и увеличение на гипотенере). Среди носителей мутантного гена, по сравнению с контролем, достоверно чаще встречаются лица с группой крови А(II) и вариантом Нр 2-1.

4. У гетерозиготных матерей значительно повышена частота акушерской патологии (38%) по сравнению с контрольной группой здоровых женщин (9,6%) и контрольной группой матерей психически больных детей (14,7%). У носительниц мутантного гена, по сравнению с контролем, выявлен высокий процент токсикозов беременности, нефропатий, переносенных беременностей и преждевременных родов.

5. Сравнение групп больных с разной степенью тяжести фенилкетонурического процесса показало, что гетерозиготность матери оказывает влияние на течение фенилкетонурического процесса у детей: соматоаллергическая патология носительниц мутантного гена способствует более тяжелому течению фенилкетонурии, а акушерская патология, согласно нашим наблюдениям, существенно не влияет на степень выраженности психопатологических нарушений у детей.

6. Психофизическое развитие детей, больных ФКУ, во многом определяется организацией лечебно-воспитательной работы с больными детьми и зависит от личностных особенностей родителей -

гетерозиготных носителей гена ФКУ. Наиболее неблагоприятными в отношении воспитания оказались дети родителей с психопатическими чертами характера. Эти родители совершенно не занимались лечением и воспитанием больных детей, что приводило к социальной депривации и способствовало углублению их недостатков. Родители с акцентуированными чертами характера психастенического типа стеснялись неполноценности своих детей и лишали их общения с окружающими.

7. На основании изучения клинических особенностей родителей детей, больных ФКУ, выделена группа риска гетерозиготного носительства гена ФКУ. Среди родственников больных ФКУ высокую группу риска составляют лица с психопатическими чертами характера неустойчивого круга, акцентуированными чертами характера по шизоидному, аффективно-лабильному и психастеническому типам, с частыми депрессивными и невротическими расстройствами, а также лица со склонностью к аллергическим заболеваниям, вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу и с варикозным расширением вен. Повышенный риск носительства гена ФКУ имеют также лица с группой крови А(II), Нр 2-I и дерматоглифическими особенностями (уменьшение частоты симметрий пальцевых узоров, увеличение частоты формулы пальцевого узора  $LW$ , увеличение частоты белых линий типа  $\gamma$ , уменьшение  $\beta$  и отсутствие типа  $\delta$ , уменьшение узоров на тенер/I и IV межпальцевой подушечке и увеличение на гипотенере).

В случае необходимости гетерозиготное носительство гена ФКУ устанавливается методом биохимических исследований. Эти данные имеют практическое значение для медико-генетических консультаций.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. О некоторых особенностях лечения ФКУ у детей (собственное наблюдение) // Материалы II съезда невропатологов и психиатров Бело-

- руссии. - Минск, 1980. - С.173-174.
2. Лечение ФКУ у детей // Здравоохранение Белоруссии. - 1980. - № 4. - С.25-26.
3. Гетерозиготные носители гена ФКУ // Материалы II съезда невропатологов и психиатров Белоруссии. - Минск, 1980. - С.173-174.
4. Наследственные варианты гаптоглобина и группа крови системы ABO у гомо- и гетерозиготных носителей гена ФКУ // Тезисы докладов IV съезда Белорусского общества генетиков и селекционеров. - Минск, 1981. - С.92 (соавт. Терешкович З.С.).
5. Психосоматические особенности родственников больных фенилкетонурией // Наследственное предрасположение к психическим заболеваниям. - Минск, 1981. - С.90-93 (соавт. Терешкович З.С.).
6. Влияние гена ФКУ на наследственные системы групп крови системы ABO и гаптоглобинов у больных фенилкетонурией детей и родителей // Вопросы физиологии и патологии человека региона Якутии - Якутск, 1984. - С.75-80.
7. Фенотипические проявления гетерозиготного носительства гена фенилкетонурии // Актуальные вопросы неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - Рига, 1985. - Т.1. - С.181-184 (соавт. Сорокина Т.Т.).
8. Дерматоглифические характеристики больных ФКУ детей и их родителей // Методы управления наследственностью и перспективы их внедрения в практику. - Минск, 1986. - С.88.
9. Выявление группы риска гетерозиготного носительства по гену ФКУ // Тезисы докладов 5 съезда Белорусского общества генетиков и селекционеров. - Горки, 1986. - Ч.2. - С.94.
10. Соматическая и акушерская патология как факторы риска гетерозиготного носительства по гену фенилкетонурии // Материалы 3 съезда невропатологов и психиатров Белоруссии. - Минск, 1986. - С.291-292.

11. Плеотропный эффект гена фенилкетонурии // Интеллектуальные нарушения у детей. - Минск, 1986. - С.100-104 (соавт.Терешкович В.С.).
12. Дерматоглифические особенности больных фенилкетонурией детей и их родителей // Интеллектуальные нарушения у детей. - Минск, 1986. - С.104-117.

Материалы диссертации доложены на клинических конференциях Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ БССР (1982, 1983, 1984), на 2-м Латвийском съезде невропатологов, психиатров и нейрохирургов (Рига, 1985), на Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы современной психонейроиммунологии" (1985), на 2-й конференции молодых генетиков и селекционеров БССР (1986) и на 5-м съезде Белорусского общества генетиков и селекционеров (1986), на 63-м заседании Минского городского общества невропатологов и психиатров (1985).

На правах рукописи

ГРИГОРЬЕВА Наталья Константиновна

ПРОЯВЛЕНИЕ ГЕНА ФЕНИЛКЕТОНУРИИ  
У ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 26.10.87. АТ № 14931. Формат 60x84, 1/16  
Бумага писчая № 1. Печать офсетная. Усл.печ.л. 1,39. Уч.изд.  
л.1,22. Тираж 100 экз. Заказ 220. Бесплатно.

Отпечатано на ротапринте ЦНБ АН БССР, ул. Сурганова, 15