

А. С. СЕРГЕЕВ

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДОМИНАНТНОЙ МУТАЦИИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА У ЧЕЛОВЕКА

(Представлено академиком В. Д. Тимаковым 23 V 1973)

Наиболее известным подходом к определению частоты спонтанных генных мутаций в человеческих популяциях является метод, который Нильс (¹) обозначил как «метод специфического фенотипа». Несмотря на некоторые ошибки, свойственные этому методу, он дает сравнительно надежные результаты, воспроизводимые в различных популяциях (²⁻⁴). Установление генетической гетерогенности многих наследственных болезней (^{5, 6}) внесло дальнейшие уточнения в этот метод, что уже использовано при изучении мутационного процесса у человека (^{7, 8}).

По доминантной мутации нейрофиброматоза было проведено всего одно исследование на американской популяции (⁹), согласно которому частота спонтанных мутаций составляет $1 \cdot 10^{-4}$ на 1 гамету на поколение. Это самая высокая оценка частоты мутаций из всех известных для человека. На других популяциях подобного исследования по нейрофиброматозу до сих пор не проводилось. Между тем, отсутствие этих данных не позволяет делать определенных выводов об интенсивности мутационного процесса в разных человеческих популяциях.

Настоящее исследование посвящено оценке частоты спонтанного возникновения доминантной мутации нейрофиброматоза (болезни Реклингхаузена) в основном в русской популяции. Для этого необходимо знать частоту заболевания в общей популяции и долю спорадических случаев среди больных нейрофиброматозом.

Для определения частоты нейрофиброматоза в общей популяции проведено исследование этого заболевания среди лиц, проходивших медицинский осмотр. Медицинский персонал был подробно проинструктирован на предмет выявления нейрофиброматоза. При подозрении на заболевание (наличие множественных кожных или подкожных опухолей, пигментных пятен цвета «кофе с молоком», необычная веснушчатость подмышечных и паховых областей) обследуемые направлялись в Институт медицинской генетики. Предполагалось, что лица с 6 и более пятнами не могут быть пропущены при медицинском осмотре.

Медицинский осмотр прошли 94 000 человек, при этом у 409 подозревался нейрофиброматоз. Подробное обследование последних показало, что 9 человек несомненно страдают этим заболеванием. Остальные пациенты имели одиночные или множественные липомы, витилиго, различного рода невусы (бородавчатые, капиллярно-сосудистые, фиброзные и др.), а также обилие веснушек. У 2 пациентов заподозрен синдром Олбрайта, 98 имели одиночные пигментные пятна кофейного цвета, и при осмотре глаз целевой лампой на предмет выявления фактом радужки диагноз не был подтвержден.

Для расчета частоты нейрофиброматоза в общей популяции необходимо внести поправку на разрешающую способность диагностического критерия «6 пигментных пятен». На основании этого критерия можно выявить $\frac{3}{4}$ случаев заболевания (⁹⁻¹¹). Следовательно, 9 случаям, выявленным при

массовом медицинском осмотре, должно соответствовать 12 случаев нейрофиброматоза во всей группе. Отсюда следует, что частота нейрофиброматоза в общей популяции равна $12 : 94\,000 = 12,8 \cdot 10^{-5}$.

Как показывают данные литературы, частота нейрофиброматоза колеблется в зависимости от контингента обследованных лиц. Так, среди больных (кожные, эндокринологические, ортопедические, детские и другие лечебные учреждения) она колеблется от $28 \cdot 10^{-5}$ до $75 \cdot 10^{-5}$ (⁹⁻¹⁴). Обращает на себя внимание высокая частота этого заболевания среди лиц с умственной отсталостью: в 5—10 раз чаще, чем среди других больных (^{9, 15, 16}).

Частота нейрофиброматоза в общей популяции колеблется от $6,9 \cdot 10^{-5}$ до $40 \cdot 10^{-5}$ (^{9, 13, 17-19}). Эти колебания могут быть связаны с различиями в методах исследования. Ниль (¹⁷), а также Кроу с соавторами (⁹) применили косвенные методы, основанные на случайной регистрации больных в 2 различных выборках, одна из которых репрезентативна для общей популяции, другая — для больных (принцип случайного перекрытия госпитальных регистраций). Из 213 больных, выявленных авторами при обследовании 100 семей, проживавших в одном из районов штата Мичиган, один больной был зарегистрирован в учреждении для умственно отсталых. Полагая, что 213 индивидов является репрезентативной выборкой для больных нейрофиброматозом, можно сказать, что $\frac{1}{213}$ часть их попадает в эти учреждения. Среди 6873 пациентов этих учреждений было обнаружено 17 определенных и 3 возможных случая нейрофиброматоза. Отсюда общее количество больных, проживающих в данном районе, составит $17(20) \cdot 213 = 3621(4260)$ человек. Аналогичные расчеты, основанные на сравнении госпитальных регистраций в 2 городах штата (обнаружен также только 1 больной в 2 выборках), показали, что число больных составляет 1936—3800. Разделив число больных на все население района (6 069 568 человек), авторы получили пределы частоты $30(70) \cdot 10^{-5}$. Полагая, что частота заболевания в общей популяции не может превышать частоту его среди больных ($50 \cdot 10^{-5}$), авторы пришли к выводу, что частота нейрофиброматоза в популяции должна равняться $30(40) \cdot 10^{-5}$.

Не исключено, однако, что больные, попадающие в одно лечебное учреждение, никогда не попадают в другое из-за различий в специфике этих учреждений. Этот факт, отмеченный Кроу с соавторами (⁹) для умственно отсталых больных с нейрофиброматозом, снижает размер перекрытия, соответственно завышая оценку частоты заболевания в популяции. Учитывая это обстоятельство, а также минимальный размер перекрытия, на основе которого авторами проведен косвенный расчет, можно утверждать, что оценка $30(40) \cdot 10^{-5}$ представляет собой в лучшем случае верхний предел частоты нейрофиброматоза в общей популяции.

Имеется 3 работы, в которых частота нейрофиброматоза в популяции определялась прямым методом. Злотников (¹³) на 35 750 здоровых людей (наблюдения автора над отдыхающими дома отдыха в летние сезоны 1927—1928 гг.) обнаружил 3 случая нейрофиброматоза, что составляет $8,4 \cdot 10^{-5}$. В исследовании отягощенности наследственными болезнями населения Северной Ирландии Стивенсон (¹⁸) оценивает частоту нейрофиброматоза $20 \cdot 10^{-5}$. В аналогичном исследовании населения округа Мюнстер в ФРГ Фершур (¹⁹), учитывая возраст проявления заболеваний («частота признака в типичном возрасте»), приводит 2 подсчета: частоту по отношению к числу родившихся и к числу проживающих лиц «типичного возраста». Так, для нейрофиброматоза первый подсчет показал частоту $6,9 \cdot 10^{-5}$, второй $15,2 \cdot 10^{-5}$. Следует отметить, что для заболеваний, частота которых рассчитана по отношению к более старшим группам населения (родившимся до 1929 г.), вторая оценка в среднем была в 2 раза выше первой, в то время как в более молодых возрастных группах обе оценки почти совпадали. Отсюда видно, что более старшее поколение претерпело большие демографические изменения, и расчеты по отношению

к числу родившихся нужно признать неправомерными. В частности, для нейрофиброматоза оценка $15,2 \cdot 10^{-5}$ более реальна.

Таким образом, оценка частоты нейрофиброматоза в популяции, полученная в нашем исследовании, соответствует данным других авторов, за исключением оценки Ниля, которая определенно завышена.

Доля спорадических случаев была определена путем клинико-генеалогического анализа 116 случаев нейрофиброматоза. Она составляет 0,77. Отсюда можно рассчитать частоту мутаций прямым методом по формуле

$$\mu = 1/2sx,$$

где μ — частота мутаций; s — доля спорадических случаев; x — частота нейрофиброматоза в общей популяции. Подставив цифровые значения, найдем $\mu = 1/2 \cdot 0,77 \cdot 12,8 \cdot 10^{-5} = 4,9 \cdot 10^{-5}$.

Полученная оценка частоты спонтанного возникновения доминантной мутации нейрофиброматоза ниже оценки Кроу с соавторами (⁹), у которых она завышена вследствие завышенного x . Сопоставление с данными литературы (²⁻⁴) показывает, что локус нейрофиброматоза мутирует примерно с такой же частотой, как локусы гемофилии и мышечной дистрофии.

Институт медицинской генетики
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
23 V 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ J. V. Neel, In: Methodology in Human Genetics, San-Francisco, 1962, p. 203.
² J. F. Crow, In: Progr. in Med. Genet., 1, N. Y., 1961, p. 1. ³ J. V. Neel, Some Problems in the Estimation of Spontaneous Mutation Rates in Animals and Man, Geneva, 1957. ⁴ F. Vogel, In: Chem. Mutagenesis in Mammals and Man, Berlin, 1970, p. 16. ⁵ V. A. Mckusick, Mendelian Inheritance in Man, London, 1966.
⁶ В. П. Эфроимсон, Л. Г. Калмыкова, В сборн. Генетика психических болезней, Тр. Московского п.-и. инст. психиатрии, 60, М., 1970, стр. 186. ⁷ J. L. Murdoch, B. A. Walker, V. A. Mckusick, Ann. Hum. Genet., 35, № 3, 331 (1972).
⁸ И. Н. Лунга, Е. М. Меерсон, М. Л. Моин, Генетика, 9, № 1, 148 (1973).
⁹ F. W. Crowe, W. J. Schull, J. V. Neel, A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis, 1956. ¹⁰ F. W. Crowe, W. J. Schull, Arch. Intern. Med., 91, № 6, 758 (1953). ¹¹ Р. С. Бабаянц, А. С. Сергеев, Вестн. дерматол. и венерол., № 8, (1973). ¹² G. Koch, In: Humangenetik, 5/1, Stuttgart Thieme, 1966, S. 34. ¹³ М. Д. Злотников, Болезнь Реклингхаузена, М., (1930).
¹⁴ L. Diekmann, W. Hüther, R. A. Pfeifer, Zs. Kinderheilk., 101, № 3, 191 (1967). ¹⁵ L. S. Penrose, Med. Res. Ser. Med. Rep. Coun. (Lond.), 1938, p. 229.
¹⁶ Г. С. Мариничева, Н. С. Стонова, Тез. работ II Всесоюз. съезда генетиков и селекционеров ВОГИС, 2, М., 1972, стр. 46. ¹⁷ J. V. Neel, Am. J. Hum. Genet., 6, № 1, 51 (1954). ¹⁸ A. C. Stevenson, Rad. Res., Suppl., 1, 306 (1959). ¹⁹ O. F. Verschuer, Zs. menschl. Vererb.- u. Konstitutionslehre, 66, № 5, 383 (1962).