

Проф. С. Н. ДАВИДЕНКОВ

**ПРОБЛЕМА ПОЛИМОРФИЗМА  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
ВСЕСОЮЗНОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
ЛЕНИНГРАД—1934

Проф. С. Н. ДАВИДЕНКОВ — Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы

Проф. С. Н. ДАВИДЕНКОВ

ПРОБЛЕМА ПОЛИМОРФИЗМА  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
ВСЕСОЮЗНОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
ЛЕНИНГРАД—1934

Техническая редакция А. И. Хрош

Корректор К. А. Гранстрем

Отпечатано в 21 тип. ОГИЗ РСФСР треста «Полиграфкнига» им. Ив. Федорова, Лигр., Звенигородская, 11. Зак. № 335. ИВИЭМ № 18. Тир. 4000 экз. Ленгорлит № 25474. Формат бумаги 62 × 94. Печати. лист. 8<sup>3/4</sup>. Бум. л. 4<sup>1/2</sup>. Печ. знак. в б. л. 75.520. Сдано в набор 25/vi 1934 г. Подписано к печати 7/x 1934 года.

## СО Д Е Р Ж А Н И Е

		Стр.
	1. Цель и задачи исследования . . . . .	5
	2. Два основных вида появления сходных форм: действие сходных генов и вариации и выражении одного и того же гена . . . . .	6
	3. Как можно различить оба эти основные типа? . . . . .	7
	4. Вопрос о возможной изменчивости самого гена . . . . .	11
	5. Альтернативная изменчивость выражения гена . . . . .	12
	6. Количественная изменчивость выражения гена . . . . .	14
	7. Фактическое содержание проблемы. Развитые формы . . . . .	15
	8. Рецессивные гетерозиготы . . . . .	22
	9. Рудиментарные формы в доминантных семьях . . . . .	26
	10. Малая специфичность и явления конвергенции в фенотипе гетерозиготных и рудиментарных форм . . . . .	30
	11. Недостаточность обычных объяснений . . . . .	32
	12. Вариации рудиментарных фенотипов зависят от модифицирующего влияния всей остальной наследственной массы. Выводы из этого положения . . . . .	34
	13. Гипотеза об идентичности наследственных факторов, способствующих одному и тому же выражению различных основных абиотрофически действующих генов . . . . .	35
	14. Гипотеза о реализации этими же наследственными факторами и в изолированном состоянии аналогичных признаков . . . . .	36
	15. Взаимоотношение развитых форм и микрогенотипов . . . . .	38
	16. Микрогенотипы в свободной популяции. I. Факты . . . . .	40
	17. Микрогенотипы в свободной популяции. II. Выводы . . . . .	48
	18. Приложение теории к генетическому анализу . . . . .	55
	19. Иллюстрации и доказательства . . . . .	57
	20. Доминантная спастическая параплегия в семье с микрогенотипом полой стопы . . . . .	59
	21. Анализ семьи Буг-вых. Пример комбинированного генеалогического анализа (амиотрофия Шарко-Мари с явлениями гипертрофического неврита в семье с соответствующими микрогенотипам — пример комбинированного генеалогического анализа . . . . .	64
	22. Отсутствие фридрейховской стопы в семье с болезнью Фридрейха. Анализ семьи „Фр-ган“ . . . . .	84
	23. Птоз и „низкие веки“ в семье с болезнью Фридрейха. Анализ семьи „Сме-ич“ . . . . .	91
	24. Полая стопа в семье с атаксией Фридрейха. Анализ семьи „Дол-вых“ . . . . .	105
	25. Заключительные замечания . . . . .	122
	26. Выводы . . . . .	125
	Литература . . . . .	131
	Zusammenfassung . . . . .	132

## § 1. Цель и задачи исследования

В этой работе дается попытка теоретического объяснения некоторых явлений фенотипического полиморфизма, основывающаяся на данных герeditарной невропатологии. Одновременно наше исследование могло бы, таким образом, рассматриваться, как материал к проблеме о взаимоотношении генов у человека, а также к проблеме „ген-признак“ и „развитые и стертые формы“. Объектом исследования является известный факт крайнего разнообразия и обилия пестрых и часто мелких отклонений от среднего болезненного типа, — факт, который красной нитью проходит через всю герeditарную невропатологию и который как раз и давал повод многим ученым поддерживать теорию „незаметных переходов“ и больших нозологических „единных синдромов“. Я в свое время (5, 15) посвятил немало сил критике этих гипотез, возвращаясь к рассмотрению которых здесь мне представляется излишним.<sup>1</sup>

Наоборот, теперь уместно ставить вопрос о большей конкретизации положительных разрешений этого вопроса. Установить более точно, с какими генетическими закономерностями мы имеем дело в области пестрого фенотипического полиморфизма наследственных болезней нервной системы и является целью настоящего исследования.

Я считаю возможным подойти к постановке этих вопросов в настоящее время потому, что первоначальный период нако-

---

<sup>1</sup> Я писал в 1925 г.: „Если бы зоолог захотел классифицировать различные вариации в окраске глаза дрозофилы только на основании анализа фенотипов, он, вероятно, составил бы такой же длинный ряд „незаметных переходов“ и, конечно, не заметил бы тех множественных мутаций, которыми определяются вариации окраски глаза“ („Наследственные болезни нервной системы“, 1-е издание).

пления фактов в наследственной невропатологии, повидимому, близится уже к некоторому завершению. Худо ли, хорошо ли — все же об основных наших болезненных генах мы уже накопили некоторые общие сведения; в самых грубых чертах уже очерчены свойства этих полуметальных мутаций. Стало быть, уже можно теперь ставить на очередь вопрос, сущность которого сводится к проблеме взаимодействия генов. Мы, конечно, понимаем вполне все трудности, которые связаны с этой попыткой. Метод же остается прежним: наблюдение — генеалогический анализ — статистический анализ.

## § 2. Два основных вида появления сходных форм: действие сходных генов и вариации в выражении одного и того же гена

С самого начала следует подчеркнуть, что мы встречаемся здесь с двумя основными принципиально-различными видами большего или меньшего несходства в пределах одной и той же цитологической группы:

1) Иногда это есть результат того, что в человечестве менделируют весьма многочисленные мутации, очень сходные друг с другом, из которых, однако, каждая характеризуется специально свойственным ей сочетанием симптомов, вследствие чего здесь появляется обилие очень сходных форм, отличающихся друг от друга подчас по какому-либо ничтожному, второстепенному признаку.<sup>1</sup>

2) Иногда это есть результат того, что выражение одного и того же мутационного гена колеблется в больших или меньших пределах, в зависимости от ряда дополнительных условий, частью паратипического, частью генотипического свойства.

Оба эти типа должны быть признаны, точно доказанными. Первый тип доказывается теми случаями, когда сходные синдромы по разному наследуются, стало быть, оказываются генетически заведомо неоднородными, каковы, например, рецессивная и доминантная спастическая параличия, рецессивный и доминантный гипертрофический неврит, доминантная мозжечковая атаксия Пьера Мари (Pierre Marie) и рецессивная атаксия Фридриха (Friedreich). Второй тип доказывается

---

<sup>1</sup> Очень вероятно, хотя до сих пор и не доказано еще сколько-нибудь точно, что сходство в плеiotропном действии этих неоднородных мутаций в ряде случаев объясняется тем, что мы имеем здесь перед собой мутации, связанные друг с другом по принципу множественного аллеломорфизма.



теми случаями, когда в пределах одной и той же семьи, т. е. при непосредственной передаче заведомо одного и того же наследственного фактора, причем фактора заведомо мономерного, мы встречаем в отдельных случаях большие или меньшие отклонения в выражении патологического гена.

Сразу следует отметить, что отнюдь не различная интенсивность отклонения от средней формы характеризует оба эти типа, как, пожалуй, можно было бы думать а priori. Мы только что указали, что различия в выражении заведомо различных генов могут быть очень невелики, — с другой стороны, различия в выражении одного и того же гена подчас бывают весьма значительными. Больше того: мы должны теперь считать доказанной возможность того, что один и тот же признак может в одном случае характеризовать один, в другом случае — другой тип варьирования. Так, рудиментарное развитие клинической картины характеризует особую наследственную форму, близкую к невральной амиотрофии Шарко-Мари (Charcot-Marie), но точно так же рудиментарные случаи могут быть вкраплены и в семьи с развитой формой, являясь в таких случаях индивидуальной вариацией основного типа. То же относится к „двойному варианту“ невральной амиотрофии. Аналогичен пример миопатии плече-лопаточно-лицевого типа [так наз. тип Ландузи-Дежерина (Landouzy-Dejerine)], которая наследуется доминантно и без ограничения полом, чем она явно отличается от ювенильной формы Эрба (Erb), также доминантной, но значительно ограниченной пенетрантностью (7, 8); однако, в типично-доминантных Ландузи-Дежериневских семьях мы, оказывается, можем встретить отдельные уклоняющиеся случаи чистого плече-лопаточного типа, — таким образом и здесь участие-неучастие лица может характеризовать как особый ген, так и отдельную индивидуальную вариацию.

### § 3. Как можно различить оба эти основные типа?

Всегда ли возможно с достоверностью отличить друг от друга оба эти основные типа?

В некоторых случаях, особо благоприятных, такой вопрос может быть разрешен чрезвычайно просто.

Когда разнообразные фенотипические отклонения встречаются внутри одной и той же семьи, дело идет, очевидно, о втором типе.

Также нетрудна задача, если перед нами 2 семьи, в которых несколько сходные синдромы наследуются явно различным путем.

Далее, повидимому, есть формы, хотя и обладающие некоторым внешним сходством со смежными наследственными заболеваниями, однако, вообще известные нам до сих пор лишь в виде самостоятельных мутаций и никогда еще не описанные в качестве индивидуальных вариаций при сходных процессах. Такова,

например, атрофическая миотония Куршманн-Баттена (Curschmann-Batten) или выделенная мною (9, 12, 13, 14) лопаточно-перонеальная разновидность невральной амиотрофии. Первая ни разу еще, насколько мне известно, не наблюдалась до сих пор в качестве случайной вариации ни при миопатии, ни при настоящей миотонии; вторая, точно так же характеризующая целые семьи, ни разу, однако, до сих пор не была замечена в качестве случайного вкрапления в семьях с настоящей амиотрофией Шарко-Мари.<sup>1</sup> Не исключена, впрочем, возможность того, что такие случаи будут еще найдены в дальнейшем.

Гораздо чаще, однако, перед нами встают при решении этого вопроса большие затруднения. Если имеются семьи, в которых при сходном типе наследования передаются какие-либо семейные заболевания, — однако, в каждой семье с какой-либо мелкой семейной особенностью, — означает ли это существование в этих семьях различных мутационных генов, или случайно изменившееся выражение одного и того же основного гена? Вопрос этот тем более затруднителен, что среди факторов, вызывающих в пределах одной и той же семьи отклонения от среднего типа, значительная (а в ряде случаев, повидимому, главная) роль должна быть приписана именно факторам генотипическим, т. е. наличию генов-модификаторов, а эти последние являются, в свою очередь, точно также наследственными, т. е. могут характеризовать не только отдельных индивидуумов, но и целые семьи, приводя, таким образом, к возможности реализации и особых „семейных типов“. И, действительно, часто, при недостаточно людной семье, ответ на этот вопрос оказывается просто невозможным. Однако, чем больше число исследованных членов семьи, тем делается все более и более вероятным решение вопроса.

В самом деле, если мы представим себе, на ряду с менделированием в данной семье основного болезненного гена, одновременное менделирование и особого (не сцепленного) модификатора, мы должны ожидать встретить в этой семье как случаи, где такой модификатор присоединяется к основному гену, так и случаи, где основной ген имеется налицо при отсутствии мо-

---

<sup>1</sup> В недавно появившейся работе Либермана описана семья с классической амиотрофией Шарко-Мари, где, однако, двое „здоровых“ родственников осуществляют будто бы лопаточно-перонеальный тип. Однако, трактовка лопаточно-перонеального типа автором этого сообщения слишком расширительна.



модификатора, т. е. встретить как типические, так и атипические формы. Для экстенсивности эффекта наиболее благоприятной комбинацией явится, конечно, мономерный доминантный модификатор. В половине случаев он будет тогда применен к основному фактору. Задача сводится в таких случаях к тому, чтобы рассчитать, какова вероятность того, что в семьях, где имеется  $n$  больных членов семьи, все  $n$  будут нести одновременно оба фактора, при элементарной вероятности такого сочетания, равного  $1/2$ ? Вероятность эта определяется дробью  $(1/2)^n$ . Ясно, что если все больные члены семьи проявляют одну какую-либо особенность, вероятность объяснить это случайными модификаторами тем меньше, чем больше известно такого рода больных членов семьи.

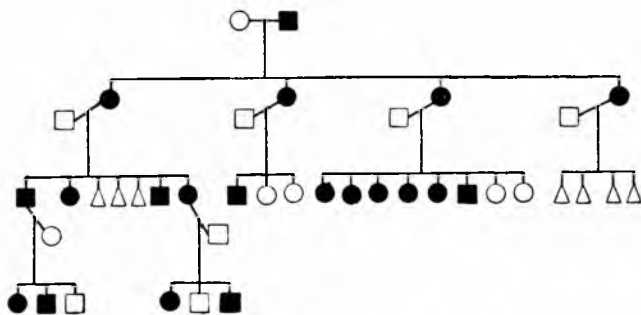


Рис. 1. Семья Русси-Леви (1926).

В виде примера (38) возьмем доминантную семью, описанную Русси и Леви (Roussy—Lévi). Болезнь (см. рис. 1) прослежена через 4 поколения. Болело 20 человек, все они обнаруживали лишь рудиментарный синдром невртической амиотрофии. В 7 случаях, лично исследованных авторами, были обнаружены: *res excavatus*, сухожильная арефлексия и незначительные расстройства при стоянии и походе. Очень сходные случаи встречаются, как известно, нередко в семьях с настоящей амиотрофией Шарко-Мари. Спрашивается: можно ли допустить, чтобы в этой семье на ряду с основным геном Шарко-Мари менделировал какой-то специальный модификатор? Математически эта задача выражается так: какова вероятность того, что данное событие встретится 20 раз при 20 независимых испытаниях, если элементарная вероятность его равна  $1/2$ ? Вероятность эта определяется дробью 0,00000095. Очевидно, она столь мала, что мы можем с полным правом считать такое сочетание практически невероятным, а, стало быть, гипотезу модифицирующего фактора считать неприемлемой. Гораздо вероятнее, таким образом, думать о самостоятельной мутации, специфическим выражением которой служит синдром невральная амиотрофия в его рудиментарном виде.

Гэнель (Hänel) описал семью, также доминантную, где на протяжении 4 поколений передавалась своеобразная мышечная атрофия, несколько напоминающая ампрофию Шарко-Мари, но у всех больных локализованная только в верхних конечностях (рис. 2). Изредка и в обычных семьях с невралгической ампрофией можно встретить случаи с локализацией только в верхних конечностях, но там это может быть объяснено случайной модификацией, здесь же, если бы мы захотели допускать роль случайного, не сцепленного модификатора, пришлось бы допустить, что он имелся одновременно с основным геном у 29 лиц. Вероятность такого сочетания всего  $(1/2)^{29} = 0,000000019$ . Другими словами, совершенно невероятно допустить, чтобы такое распределение случаев, как в семье Гэнеля, диктовалось бы простым менделелированием в этой семье особого гена-модификатора.

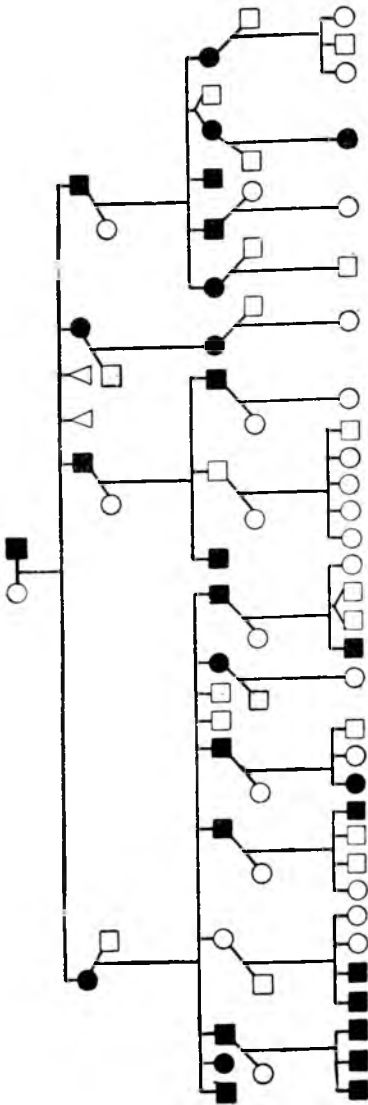


Рис. 2. Семья Гэнеля (1926).

Однако, лишь в совершенно исключительных случаях речь идет о столь людных семьях, как в двух приведенных выше примерах. Обычно мы имеем дело с гораздо более короткими фрагментами родословных. Спрашивается, сколько достаточно совпадений заболевания с какой-либо особенностью, чтобы исключить для данной семьи возможность случайного объяснения? Точного ответа на этот вопрос, конечно, не может быть дано, всякая норма является здесь чисто условной. Если бы мы захотели, например, считать, что практическая невероятность начинается там, где вероятность опускается ниже  $1/100$ , следовало бы, что семья, где имеется семь больных членов и где все семь несут данную особенность, является уже доказательной в смысле признания особого болезненного задатка, так как при элементарной вероятности, равной  $1/2$ ,

такое сочетание могло бы встретиться случайно лишь с вероятностью 0,0078.

Важно, конечно, учитывать не только число больных, представляющих одну какую-либо особенность, но и степень сходства клинической картины у отдельных больных членов семьи. В оценке этого последнего большое значение имеет учет степени родственной связи больных друг с другом: группа, где одна и та же особенность может быть прослежена через два или несколько поколений, всегда будет более доказательной для признания особого наследственного фактора, нежели группа с тем же числом больных, если все они являются членами одного ряда братьев и сестер. Именно, идя вышеописанными путями, я и сделал в последние годы несколько попыток нозологического дробления внутри таких крупных доминантных форм, каковы амниотрофия Шарко-Мари, миопатия и наследственная мозжечковая атаксия.

#### § 4. Вопрос о возможной изменчивости самого гена

В изменчивости, поскольку она проявляется в пределах одной и той же семьи, часто хотели видеть доказательство постепенной изменчивости основных свойств самого гена (теория „прогрессивной наследственности“, „антепозиции“ и пр.). Не раз уже были обнаружены ошибки в обосновании такого рода гипотез. Не исключена, однако, возможность того, что однажды мутировавший ген может в дальнейшей своей истории подвергнуться новой трансгенации, дав какую-нибудь форму, связанную с первой по принципу множественного аллеломорфизма и вследствие этого с ней весьма схожую, но отличающуюся от нее в каких-нибудь своих деталях. Теоретически такое предположение вполне, конечно, допустимо, практически же оно весьма трудно доказуемо. Мне не известна, по крайней мере, ни одна родословная, которая могла бы быть рассматриваема с этой точки зрения, как доказательная.

Больше других наблюдений заставляет подозревать такой механизм известное сообщение Лионелло де Лизи (Lionello de Lisi). Именно этот автор (32) описал две семьи с амниотрофией Шарко-Мари, причем в одной семье болезнь начиналась в молодом возрасте и не сопровождалась расстройствами чувствительности, в то время как в другой семье болезнь начиналась в зрелом возрасте и сопровождалась анестезиями: обе семьи настолько людны, что допускать здесь действие каких-либо не сцепленных модификаторов, случайно

имевшихся в одной из этих семей, не представляется возможным, — очевидно, в основе обоих процессов лежат особые наследственные факторы. И, однако, обе семьи происходили из одной и той же местности. Очень вероятно поэтому думать, что они были связаны общим предком, до которого теперь уже не могли достигнуть генеалогические изыскания. Если это так, единственное объяснение было бы в том, что основной ген, менделировавший в прежних поколениях, должен был быть где-то изменен — в виде ли новой трансгенации или в виде сцепления с усилителем настолько близким, что между ними в дальнейшем уже не наблюдалось кроссинговера, — причем этот новый видоизменившийся таким образом мутант дал, на ряду с основной формой, свое собственное атипичное потомство. Однако, все это есть, конечно, не больше, чем предположение.

## § 5. Альтернативная изменчивость выражения гена

Наконец, необходимо иметь в виду, что сама фенотипическая изменчивость там, где она осуществляется в пределах одной и той же семьи, т. е. где мы имеем дело с действием одного и того же наследственного фактора, может быть двойкой. Либо она может носить характер изменчивости так называемой альтернативной, качественной, либо — количественной. Принципиально различия между тем и другим видом изменчивости, конечно, не существует. Между обеими этими возможностями естественно могут располагаться и переходные типы.

Первый случай в его чистом виде встречается относительно редко. Здесь дело идет о том, что выражением данной наследственности может явиться либо одно какое-либо, либо другое, совершенно от первого отличное состояние; между тем и другим проходит резкая граница; все случаи легко делятся, таким образом, на 2 ясно различимые группы (имеется в виду фенотипический диморфизм; возможно, вероятно, и большее число резко отграниченных фенотипов). Хорошим примером такой альтернативной изменчивости в порядке наследственной передачи является сиригомелия. Очень возможно, что как раз в этой группе случаев сравнительно часто встречается действие паратипических моментов,<sup>1</sup> обуславливающих полиморфизм фенотипов.

Существование этого дополнительного паратипического фактора (может быть, в виде травмы) кажется вероятным как раз в вопросе о превращении

---

<sup>1</sup> С генетической точки зрения в таких случаях, естественно, нельзя уже говорить об „изменчивости“.

дизрафического состояния в бластоматозный рост при синрингомиелии. Наоборот, известное появление Вильсоноподобных случаев в семьях с Гентингтоновской хореей диктуется, повидимому, наличием каких-то наследственных модификаторов. Дальнейшее накопление материала в этой области вскрывает все новые примеры такой альтернативной изменчивости. Так, с этой точки зрения возможно трактовать недавно обнаруженный мною факт, что больные, заболевающие боковым амиотрофическим склерозом, как правило, происходят из семей, в которых доминантно менделирует своеобразная, повидимому, конгенитальная дизрефлексия (17). Последняя касается, главным образом, сухожильных рефлексов и, будучи сама достаточно вариабельной в своем детальном выражении, обнаруживается

наичаще в различных степенях гипо- или арефлексии, в части случаев давая, однако, и состояние патологической гиперрефлексии органического типа. Из 28 исследованных мною ближайших родственников этих больных (братья, сестры, родители, дети), оказалось, — как явствует из приведенной таблицы (табл. 1), — 13 нормальных и 15 аномальных. Здесь нет, таким образом, настоящих переходов между состоянием невинной дизрефлексии и прогрессирующим, тяжело протекающим амиотрофическим процессом. Появляется ли последний на этом патологическом фоне благодаря присоединяющемуся паратипическому (еще совершенно неизвестному) фактору или благодаря особой генотипической комбинации, — сказать еще нельзя. Спорадичность бокового амиотрофического склероза (я имею, конечно в виду характерную форму взрослых), подтверждающаяся и на моем материале, заставляет — при допущении действия добавочного генотипического фактора — думать, во всяком случае, не о какой-либо обычной возможности (малая вероятность рецессивного усилителя в виду отсутствия кровного родства родителей в этих случаях, также малая вероятность простого доминантного усилителя в виду хорошо выраженного спорадического характера болезни), а разве о каких-нибудь более редких и еще менее изученных особенностях генотипа. Но играет ли роль в этом переходе стационарной аномалии в прогрессирующий процесс фактор пара- или генотипический, в том и другом случае легко представить себе, что при случайной наличности какого-либо другого дополнительного фактора на том же болезненном фоне могут развиваться и какие-либо иные болезненные состояния. Может быть, так именно придется объяснить

ТАБЛИЦА 1

Семья	Всего исследовано родственников	Нормальных	Аномальных
I Пл.	6	4	2
II Зах.	3	1	2
III Кудр.	3	2	1
IV Конд.	2	1	1
V Пав.	4	1	3
VI Шиб.	1	—	1
VII Тан.	3	1	2
VIII Гел.	1	—	1
IX Кол.	1	1	—
X Гиб.	1	—	1
XI Вас.	1	1	—
XII Аг.	2	1	1
	28	13 (3 ♂ и 10 ♀)	15 (8 ♂ и 7 ♀)

часть случаев, когда в одной и той же семье появляются как будто совершенно разные амиотрофические процессы, в роде тех наших наблюдений (см. рис. 3 и 4), когда в потомстве больных с боковым амиотрофическим склерозом появляются случаи с прогрессирующей инкоординацией cerebellarного типа

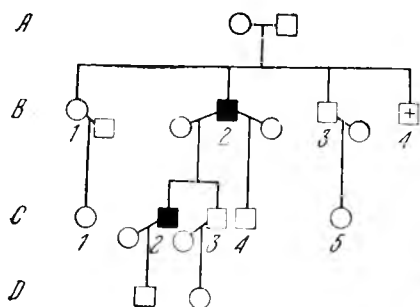


Рис. 3.

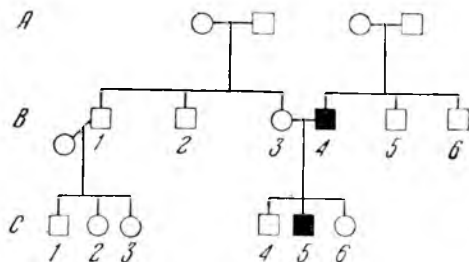


Рис. 4.

Рис. 3. Семья „Гел-р.“ В2 страдает боковым амиотрофическим склерозом. С2 обнаруживает своеобразную, постепенно усиливающуюся двигательную неловкость конечностей, к которой впоследствии присоединилось легкое атактическое расстройство речи. При исследовании у него обнаруживается резко выраженная общая гиперфлексия и симптом Ромберга (собств. набл. 1932 г.).

Рис. 4. Семья „А.“ В4 страдал боковым амиотрофическим склерозом С5 с детства неотчетливо говорил, с 19 лет постепенно нарастала cerebellarная походка, с 21 года — неловкость в движениях рук, с 24 лет стал „заплетаться“ при разговоре язык; при исследовании в клинике обнаружил развитой cerebellarный синдром с отдельными локализованными миоклоническими явлениями и с потерей сухожильных рефлексов на верхних конечностях (собств. набл. 1933 г.).

## § 6. Количественная изменчивость выражения гена

Что касается количественной фенотипической изменчивости в пределах одной и той же семьи, то она относится к явлениям, наиболее банальным в наследственной невропатологии. Нет ни одной семьи с каким-нибудь наследственным заболеванием, где бы фотографически совпадал status отдельных больных. Всюду здесь мы встречаем бесконечную вереницу вариаций в развитии отдельных компонентов болезни. Принято говорить и думать, что вариации эти означают изменчивость выражения гена под влиянием воздействия всей остальной, меняющейся от случая к случаю, наследственной массы, — точка зрения, конечно, принци-

пиально правильная, однако, представляющая собою, пожалуй, слишком обще сказанную формулу, за которой не видно ее конкретного содержания. Именно на более подробном выяснении этого вопроса, который, несмотря на универсальное распространение самого факта, странным образом оставался постоянно несколько в тени, мне и придется более подробно остановиться в дальнейшем.

В своих прежних работах, включая 2-е издание „Наследственных болезней нервной системы“, я все время оставался, главным образом, на позиции выяснения отдельных сходно действующих мутационных генов, т. е. главное свое внимание отдавал первому из очерченных выше двух основных типов вариаций. Хотя изучение этого первого вопроса и привело к первоначальной наметке столь необходимой для нашего дела классификации отдельных болезненных мутаций (без чего невозможно никакое дальнейшее изучение), однако, оно неизбежно упирается в необходимость того или другого более конкретного разрешения второго вопроса, иначе мы, как я покажу ниже, легко можем оказаться в методическом тупике. Вот мотивы, почему я постепенно начал подбирать материал и для изучения этого второго вопроса и в настоящее время уже рискую выступить с попыткой его синтетического изучения и с формулировкой тех некоторых общих точек зрения, которые, мне кажется, позволяют объяснить некоторые еще очень неясные факты. Вопрос о закономерностях, которым подчиняется фенотипическое вариирование в различных генотипических условиях, ставится, таким образом, перед нами как совершенно самостоятельная задача. Если все то, что говорилось выше, является, в сущности, простым напоминанием хорошо уже известных фактов и представляет собою не больше, чем „введение“ в дальнейшее изложение, то теперь мы вступаем в область новую и представляющую для теоретической трактовки трудности, которых ни в коем случае нельзя преуменьшать.

## § 7. Фактическое содержание проблемы.

### Развитие формы

Перейдем к очерку фактического содержания проблемы. Полиморфизм клинической картины заведомо одного и того же заболевания касается большей частью начала в различном возрасте большей или меньшей интенсивности процесса, тех или других особенностей течения, распространенности абитрофического процесса по тем или другим системам, относительного развития отдельных болезненных симптомов. Общими чертами этого полиморфизма являются: чрезвычайно близкое сходство процесса у однояйцевых близнецов, значительно большее количество разных вариаций у далеко друг от друга отстоящих родственников, по сравнению с большим сход-



ством у братьев-сестер, и наклонность тех или других особенностей появляться в определенных семьях гесп. в определенных ветвях семьи. Все это, конечно, — признаки того, что главным фактором этого полиморфизма должна быть признана изменяющаяся от случая к случаю вся остальная наследственная масса („генотипическая среда“).

При рецессивных формах, где мы лишь редко можем наблюдать непосредственную передачу болезни от родителей к детям,<sup>1</sup> между различными группами больных должно большею частью иметь место довольно значительное расхождение общего генотипа. С этой точки зрения особенно интересны случаи, где больные связаны между собою очень отдаленным родством. Одним из лучших примеров такого распределения больных является семья с болезнью Фридрейха, изученная Рютимейером и Фреем (Rüttimeyer — Frey) (27, 39).

Именно, Рютимейер нашел в одной швейцарской деревне 4 семьи, где встретилось это заболевание. Все эти больные имели общего предка, жившего в начале XVIII века. Больные из разных семей представляли кое-какие особенности, правда, незначительные. Так, в семье Blattner-Blattner у всех 3 больных наблюдалась легкая сгибательная контрактура пальцев рук; в семье Blattner-Wehrli болезнь начиналась не в 6—7 лет, как в других семьях, а несколько раньше (в 4—5 лет); у больных из семьи Blattner-Kubnez и из семьи Blattner-Basler наблюдалась скелетная асимметрия лица. Таким образом, здесь, на протяжении 11 поколений, оказалось внесенных лишь очень немногих генов модификаторов, сравнительно несущественных. Важно, впрочем, при оценке такого рода наблюдений помнить, что здесь речь шла, повидимому, об очень гомозиготной группе населения, — вероятно и общая генотипическая среда должна была сравнительно мало меняться в этих условиях.

Доминантные аномалии являются гораздо более удобным объектом для изучения этой внутрисемейной изменчивости. Гередо-неврологическая литература пестрит казуистическими сообщениями, которые можно было бы рассматривать как материал к разрешению этого вопроса. Однако, представляется интересным проследить разбираемую изменчивость на одном каком-либо точном примере.

---

<sup>1</sup> За исключением разве очень распространенных форм, какова, например, эпилепсия.

Я в последнее время (18), воспользовавшись тем, что число лично мною исследованных больных с амиотрофией Шарко-Мари достигло 50, сделал общую сводку этого материала. Легко было убедиться, что чуть не каждый симптом, входящий в клиническую картину болезни, может быть объектом этой характерной внутрисемейной изменчивости, благодаря чему как раз амиотрофия Шарко-Мари, с ее сильным плейотропизмом, является очень подходящим объектом для изучения этого вопроса.

Эти 50 больных распределялись так: 35 случаев (18 мужчин и 17 женщин) относились к тому типу, который отвечает первоначальным описаниям, и который поэтому можно было бы назвать „классическим“; 3 (2 м. и 1 ж.) относились к поздней форме, самостоятельность которой, повидимому, должна быть в настоящее время принята; 9 (3 м. и 6 ж.) относились к лопаточно-перонеальной амиотрофии; 3 (3 ж.) — к рецессивному гипертрофическому невриту. Что касается гипертрофического неврита доминантной природы, то, по моему мнению, до сих пор не существует точных доказательств нозологической независимости этой формы. Вопрос этот ставился много раз. Скорее всего его приходится разрешить (по крайней мере по современному состоянию наших знаний) в том смысле, что доминантная амиотрофия классического типа Шарко-Мари и доминантный гипертрофический неврит в той трактовке, которую дал этой форме Гоффманн (Hoffmann), представляют собою одно и то же заболевание.

Варирует интенсивность заболевания. Сильно варьирует возраст начала болезни. Подтверждается уже ранее подмеченная внутренняя корреляция: случаи с более ранним началом чаще дебютируют с нижних конечностей, более поздние случаи — с верхних. <sup>1</sup> Тот или иной начальный тип нередко характеризует целую семью. Так, в семье Корн. больны мать и 2 дочери; у всех — вопреки общему правилу — руки поражались либо раньше, либо одновременно с нижними конечностями; начало процесса в 15, 18 и 19 лет. В семье Нов. у матери и у дочери болезнь началась с ног в возрасте 6 и 5 лет. В семье Козл. больны брат и сестра; у обоих процесс начался с ног в возрасте 17 и 19 лет. Очень вариабелен далее тот или другой тип в распространении атрофических параличей на нижних конечностях. Здесь возможны разнообразные типы, например, наиболее частое сочетание: глубокое поражение экстензоров и абдукторов стопы при сравнительно лучше сохранных аддукторах и флексорах; в тяжелых случаях дело мо-

---

<sup>1</sup> Интересно, что такая же корреляция может быть обнаружена при миопатии.

жет дойти почти до полного паралича всех движений стопы; несколько реже встречаются некоторые отклонения от этого типа, например, когда глубоко и равномерно ослаблены экстензоры — абдукторы — аддукторы, в то время как флексоры сохранены значительно лучше, или когда глубоко поражены экстензоры, несколько лучше сохранены аб- и аддукторы и хорошо сохранены флексоры. Все это есть, таким образом, различные модификации основного „экстензорного“ типа. Но в незначительном числе были найдены и представители противоположного, „флексорного“ типа, когда флексоры стоп поражены сильнее экстензоров, а аддукторы — сильнее абдукторов. Этот тип характеризовал как раз брата и сестру из упомянутой выше семьи Козл., — очевидно, та или другая формула дистальных амиотрофий точно так же зависит от остальных генотипических влияний. Сухожильные рефлексy, как правдо, угасают, причем значительно чаще, гесп. раньше, угасает Ахиллов рефлекс, и лишь в более далеко зашедших или более тяжело протекающих случаях угасают и коленные рефлексy; однако и здесь наблюдаются существенные вариации. Так, в некоторых семьях сухожильные рефлексy оказывались сравнительно весьма устойчивыми, например, у всех трех больных из семьи Корн. (у 2 младших имелся и симптом Оппенгейма); также у брата и сестры Козл. коленные рефлексy были повышены, и имелся контралатеральный аддукторный рефлекс. В других семьях, наоборот, сухожильная арефлексия резко выступала на первый план. Особенно это было выражено в семье Мих., где были исследованы больной отец и 3 его больных сына. На ряду с этими семейными типами мы не раз находили и вариации в состоянии рефлексов внутри одной и той же семьи. Холодовой парез то характеризовал целые семьи (3 больных из семьи Лов.), то встречался у одних членов семьи, отсутствуя у других (семья Корн.). Чрезвычайно пеструю картину, — на чем я уже останавливался в прежних моих работах, — давали вариации в состоянии периферических нервов. Здесь наблюдались все возможные сочетания от вообще вполне нормального состояния периферических нервных стволов до более или менее резко выраженной их гипертрофии. То нервные стволы конечностей были патологически твердыми, или толстыми, или нечувствительными к давлению, или электрически мало возбудимыми, то нервные стволы конечностей представлялись неизменными или мало измененными,

а главные изменения касались кожных нервов шейного сплетения, где *n. auricularis magnus* представлялся утолщенным, иногда до весьма резких степеней, а один раз — даже с образованием на нем четкообразных вздутий, иногда был ясно виден и утолщен и *n. cutaneus colli*. Такие изменения периферических нервных стволов наблюдались у 15 больных из 35, отвечавших классическому типу. И в отношении этого симптома, как и в отношении остальных, можно было легко констатировать, с одной стороны, чрезвычайно большие вариации внутри одной и той же семьи [Ткачев (40) посвятил этому вопросу специальное сообщение], с другой стороны — своеобразное превалирование того или иного состояния нервных стволов в определенных семьях. Примером первого рода может служить семья Лов., где болели 2 сестры и их двоюродной брат: у старшей сестры наблюдалось только общее понижение электровозбудимости, у младшей — только понижение порога электрокожной чувствительности на кончиках пальцев; у двоюродного брата, кроме того, нервные стволы нижних конечностей были плотнее нормального наощупь. Также в семье Некр. из двух больных братьев у старшего периферические нервы нечувствительны к давлению, у младшего — утолщены кожные веточки шейного сплетения. С другой стороны, были семьи (Мих.), где этот признак был отчетливо выражен у всех 4 больных членов семьи. Эта же последняя семья характеризовалась особой распространенностью *a-resp.* гипорефлексии. Есть основания предполагать, что оба этих последних признака (утолщение нервных стволов и арефлексия) до известной степени коррелированы друг с другом. Не менее поучительны вариации скелетных аномалий. *Pes excavatus* разных степеней был отмечен из 35 больных, отвечавших классическому типу, 24 раза, у троих свод стопы не был углублен, но имелся только грифф пальцев; в 6 случаях свод стопы был нормальным; у одного больного был *pes planus*. Большая или меньшая частота и интенсивность развития *pedis excavati* определенно характеризует отдельные семьи. Так, в семье Корн. у всех 4-х больных в двух поколениях имеется *pes excavatus*, также в семьях Мих. и Серг. В семье Постн. *pes excavatus* прослеживается через 4 поколения; в семье Нов. полая стопа имеется у матери и дочери. Но есть и семьи, где у одних больных есть, а у других отсутствует деформация стопы, причем это обстоятельство не всегда может быть объяснено только

разной давностью resp. интенсивностью процесса. Так, в семье Лов. у одной, более тяжело больной сестры стопы нормальны, у младшей, болеющей более легко, намечен pes excavatus, а у двоюродного брата, который болен тяжело, pes excavatus выражен резко; из двух братьев Некр. у одного стопа нормальна, у другого имеется pes excavatus; наконец, в семье Нов. у больного отца стопы нормальны, из его 3-х больных детей у двух старших — резкий pes excavatus; у младшей — pes planus; в этой же последней семье имеется у отца кифоз, у одной дочери кифоз, у сына — сколиоз, а у младшей больной дочери позвоночник правильной формы. В некоторых семьях у отдельных больных членов семьи встречались такие аномалии, как эпикант, птоз, клинодактилия, радиальная кисть. Особенности эти передавались в семьях, повидимому, вне всякой связи с наследственной передачей мышечной атрофии. В одной семье врожденный привычный вывих коленной чашки наблюдался как у больного пробанда, так и у его больной матери.

Сопоставляя все эти факты, мы должны сделать вывод, что проверка общей закономерности на специально изученном конкретном примере амиотрофии Шарко-Мари вполне подтверждает ранее высказанное утверждение: влияние генотипической среды в этом фенотипическом вариировании не подлежит сомнению. Весьма интересен с этой точки зрения факт, столь часто наблюдаемый, когда какой-либо признак, с одной стороны, характеризует известные семьи, с другой стороны, варьируя в пределах одной и той же семьи, может быть прослежен, в качестве аномалии, как бы самостоятельно менделирующей на фоне основного гена невралной амиотрофии. При этом некоторые из этих признаков, повидимому, обнаруживают известную корреляцию друг с другом. Так, повидимому, довольно прочно коррелированы ранний возраст заболевающих и начало атрофического процесса с нижних конечностей; также, может быть, утолщение нервных стволов и арефлексия. Однако, в отношении ряда других симптомов таких корреляций подметить не удастся. Наоборот, здесь часто получается впечатление своеобразной мозаичности в структуре клинической картины каждого данного случая, как будто интенсивность развития того или другого симптома идет, в порядке наследственной передачи, сама по себе, почти независимо от других симптомов, имеющих у данного больного.

Приводим два примера для иллюстрации этой последней мысли.

Семья Нов. (рис. 5) может служить хорошим примером того, как в пределах одной и той же семьи могут сильно варьировать разные симптомы.

Наоборот, семья Мих. (рис. 6) является примером более стабильного типа.

Рис. 5. Схема семьи „Нов.“ (1932)

	А 2	В 1	В 2	В 3
Стопа	N	Ехс.	Ехс.	Plan.
Позвон.	Кифоз	N	Сколиоз	Кифоз
Lig. nuchae	укор.	N	укор.	укор.
n. auric. m.	утолщ.	утолщ.	утолщ.	утолщ.
Кисть	ульн.	рад.	ульн.	N
gastrocn.	коротк.	N	очень коротк.	

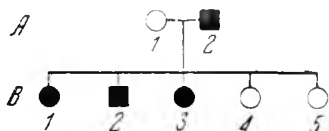


Рис. 5.

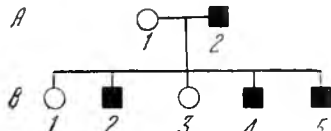


Рис. 6.

Рис. 6. Семья „Мих.“ (1932).

	А 2	В 2	В 4	В 5
Стопа	Ехс.	Ехс.	Ехс.	Ехс.
периф. нервы	тврд.	утолщ.	утолщ.	утолщ.
рефл. в кон. колени.	abs.	N	<	<
рефл.	abs.	<	abs.	<
Ахил. рефл.	abs.	<	abs.	abs.
Позвоночн.	N	N	N	N
Ромберг	abs	abs	abs	намок

### Рудиментарные формы.

Но если эти явления полиморфизма в большей или меньшей степени свойственны, как мы только что видели, развитым формам наследственных болезней нервной системы, то в еще гораздо большей степени (на это я уже не раз указывал

в прежних своих работах) это внешнее разнообразие свойственно формам заторможенным и рудиментарным, что и делает эти объекты особенно ценным материалом для изучения вопроса.

Посмотрим сначала, что представляют собою эти рудиментарные формы. Известно, что они встречаются весьма часто среди родственников больных, развитые формы весьма часто бывают окружены самыми разнообразными, легко протекающими, „скрытыми“ „стертыми“ случаями того же заболевания. По степени невыраженности процесса все эти случаи возможно — ради практического удобства — делить на 2 группы: 1) на случаи мягко протекающего заболевания, где все же имеется налицо очень медленно протекающий и малой интенсивности абнотрофический процесс, и 2) на случаи, характеризующиеся только врожденными стационарными аномалиями, которые попадают под наше наблюдение без указаний на какое-либо прогрессирование в прошлом и которые, весьма вероятно, и в дальнейшем не дадут ухудшения. Первые характеризуются, таким образом, наличием ослабленного процесса, вторые — только рядом диспластических признаков при отсутствии процесса. Первые условимся называть „ослабленными“, вторые — „рудиментарными“ формами. Возможно, что это есть лишь количественные вариации, и обе группы не отличаются друг от друга принципиально. Как эти ослабленные, так и рудиментарные формы мы встречаем и в доминантных и в рецессивных семьях. В первом случае они означают примесь гена, resp. генов модификаторов,<sup>1</sup> во втором — гетерозиготное наследственное строение.

### § 8. Рецессивные гетерозиготы

Приведем соответствующие примеры. Сначала возьмем формы рецессивные.

Одним из лучших примеров этого полиморфизма является болезнь Фридрейха. Это есть типичная аутосомно-рецессивная и мономерная форма с сравнительно высокой проявляе-

---

<sup>1</sup> Обычно мы не в состоянии сказать, являются ли эти ослабленные случаи моногибридными, а развитые зависят от присоединившегося усилителя, или же, наоборот, развитые формы моногибридны, а ослабленные означают одновременно действие тормозящего фактора. Этот вопрос мог бы быть разрешен в каждом отдельном случае лишь на основании очень длинных родословных, какими мы большею частью не располагаем.



мостью гетерозиготной структуры. Уже давно клиницисты отмечали разнообразие изолированных аномалий у здоровых родственников этих больных.

Так, находили: скелетные асимметрии лица, прогнатизм, искривления позвоночника, деформации стоп (фридрейховские стопы или плоские стопы), расщепление мягкого нёба, разболтанность суставов, genu valgum, дорсализацию 7-го шейного позвонка, врожденные параличи глазных мышц, катаракты, нистагм, эпикант, иннервационные асимметрии лица, дизартрию, деформации наружного уха, короткость ligam. nuchae, деформации кисти и пальцев (барабанные пальцы, короткие пальцы, крючковидные пальцы, укороченные межпальцевые мембраны), слабое развитие некоторых мышечных групп, утолщение кожных нервов (19), склонность к невралгиям и невритам, неустойчивое стояние на одной ноге, тики, дрожание, ослабление или потерю сухожильных рефлексов, усиление рефлексов с отдельными пирамидными симптомами (с. Бабинского, с. Россолимо), фимоз, пороки сердца.

Интересно, что в некоторых наблюдениях сам пробанд как раз был лишен того признака, который обнаруживался у его здоровых родных. Но это является, повидимому, редким исключением.

Перечисленные признаки характеризуют нередко определенные семьи или даже те или другие боковые ветви той же семьи. Так, в наблюдении Нонне (Nonne, 35) потомство двух братьев несколько отличалось друг от друга именно в распределении этих малых признаков: в то время как Иоганн Штюбен обнаруживал расщепление нёба, которое он и передал своим двум детям, брат его, Петер, имел многочисленное потомство, в котором преобладали дрожание и скелетная асимметрия лица; в наблюдении Полковниковой (37) среди членов материнской семьи преобладали нистагм и арефлексия, в то время как в семье отца — похудание мышц голени и плоские стопы.

Если столь длинный список вариаций в фенотипе гетерозиготных известен как раз при болезни Фридрейха, то это объясняется, вероятно, тем, что болезнь эта является более полно изученной. Очень возможно, что сходную пестроту и разнообразие гетерозиготных найдем мы в будущем и при иных рецессивных болезнях. Пока формы эти изучены с интересующей

нас точки зрения недостаточно, и мы можем привести здесь лишь кое-какие отрывочные факты.

Рецессивный гипертрофический неврит (тип Дежерин-Сотта) есть заболевание весьма редкое. Однако и здесь у здоровых родственников уже найдены были кое-какие изменения. Так, Петельчиц по нашей просьбе собрал сведения о родных одного из больных с этой формой, причем оказалось, что у двух братьев больного отсутствовали коленный и Ахиллов рефлексy, а у одного из них, кроме того, отсутствовала эякуляция.

Фенотип гетерозиготов по рецессивному гену спастической параплегии изучен еще очень недостаточно. Здесь находили: изолированные гиперфлексии, дрожание рук (собств. набл.), *spina bifida* (Штильбанкс).

При различных формах гепатолентикулярной дегенерации также нередко находят среди здоровых родных носителей этих мелких аномалий. При псевдосклерозе чаще всего в семье больных отмечалось дрожание, иногда — амимия и медленная речь, а в одном случае (Краснов, 31) у матери больного обнаружено было корнеальное кольцо Кайзер-Флейшера, которое, однако, отсутствовало у самого пробанда.

Точно так же дрожание находили нередко у родственников больных, страдавших торсионной дистонией; кроме того здесь наблюдались тики и другие насильственные движения, в отдельных случаях также врожденные пороки сердца, врожденная косоплоскость, заикание.

Но, может быть, ни при одном заболевании — кроме разве семейной атаксии — полиморфизм гетерозиготов не проявляется столь резко, как при генупной эпилепсии (28, 6, 22). Правда, здесь — в противоположность рассмотренным выше случаям чистых абнотрофий — в определении того или другого фенотипа гетерозиготов немалую роль играет и внешняя, окружающая организм среда, но, с другой стороны, как раз на этом примере можно наблюдать, как то или иное выражение гетерозиготной эпилептической структуры стоит в связи с таким ярко генотипическим фактором, как пол. Именно, мигрень, являющаяся одним из наиболее характерных выражений этой эпилептоидной наследственности, значительно чаще развивается у женщин. Другие выражения этой же генотипической структуры, в виде разнообразных психопатий эпилептоидного типа (эксплозивная психопатия, патологический педантизм или так наз. „гиперсоци-

альные личности“) развиваются, повидимому, одинаково охотно у представителей обоих полов. Преимущественное появление на этом фоне алкоголизма (особенно некоторых форм дипсомании) именно у мужчин должно быть, вероятно, объяснено социально бытовыми условиями.<sup>1</sup> Кроме того, в ряде случаев (по нашим прежним предварительным подсчетам около 25%, но, повидимому, цифра эта должна быть еще более снижена) эпилептические гетерозиготы вообще никак не проявляют в своем фенотипе своеобразия своего наследственного строения, являясь „кондукторами“ по гетерозиготной эпилептической наследственности; подсчеты показывают при этом, что такого рода „кондукторами“ чаще являются женщины, и что наличие этих тормозящих факторов в такого рода семьях может быть прослежена и в следующем поколении. С точки зрения чисто генетической все перечисленные состояния являются равноценными друг другу, т. е. не удастся подметить влияния (на шансы заболевания у потомства) того, какие именно выражения гетерозиготной структуры имеются в родительских комбинациях. Той „полярности“ патологических особенностей родительских комбинаций, о которых столь часто говорили в литературе, мы, по крайней мере, не смогли усмотреть на нашем материале.

Эта „равноценность“ (с генетической точки зрения) совершенно различных родительских фенотипов при рецессивной наследственности всегда являлась для наблюдателей большой неразрешенной загадкой. Субъект, страдающий мигренью, или субъект, страдающий эксплозивной психопатией, ведут себя в эпилептической семье совершенно одинаково, точно так же, как в фридрейховской семье совершенно одинаково ведут себя субъекты с изолированной полрой стопой, или с изолированным нистагмом, или с изолированной арефлексией. Можно сказать, что в первом случае мигрень, эксплозивная психопатия, гиперсоциальная психопатия и т. д., а во втором случае — *res excavatus*, арефлексия, нистагм, сколиоз и т. д. являются своего рода „генотипическими эквивалентами“. Однако, такое определение еще несколько не разъясняет нам дела по существу.

---

<sup>1</sup> Детские судороги, ночное снохождение, умственная отсталость, *epilepsis postictica* имеют, повидимому, также ближайшее отношение к этой эпилептической наследственности. Связаны ли с нею, и в какой степени, леворукость и заикание, еще не вполне ясно.

## § 9. Рудиментарные формы в доминантных семьях

Не менее благодарным материалом для наблюдения над полиморфизмом одной и той же основной формы являются рудиментарные случаи в доминантных семьях. Такие случаи уже давно были известны и много раз привлекали к себе внимание.

Очень характерны рудиментарные случаи амиотрофии Шарко-Мари. Здесь встречаются довольно разнообразные типы. Лучше всего иллюстрировать их отдельными примерами из упомянутого мною выше обзора моих собственных 50 случаев.

Среди них рудиментарных было 10. Из них 8 относилось к классической, 1 — к поздней форме,<sup>1</sup> 1 — к лопаточно-перонеальной амиотрофии.

1. М. 19 лет. Проз. *Pes excavatus*. Повышение коленных и Ахилловых рефлексов. До 14 лет *enuresis nocturna*.

2. Ж. 22 лет. Проз. Клинодактилия. Намек на *pes excavatus*. Плоская кровеносная мускулатура. Коленные и Ахилловы рефлексы отсутствуют.

3. Ж. 27 лет. *Pes planus* с небольшой экстензией 2—5 пальцев слева. Кифоз. Дистальные гипестезии верхних конечностей, утолщение *n. auricularis magni*, укорочение *lig. puchae*. Рефлексы нормальны.

4. Ж. 34 лет. Резкий *excavatus*. Утолщение *n. auricularis magni*. Рефлексы нормальны. Радialная кисть.

5. М. 72 лет. Кифоз. Значительно понижены Ахилловы рефлексы. Утолщены кожные веточки шейного сплетения, укорочено *lig. puchae*. Короткие мышечные тела *m. gastrocnemiorum*.

6. М. 27 лет. Боли в руках. Плоские ладони. Камптодактилия, дистальные гипестезии, утолщены *n. auriculares magni*, рефлексы нормальны.

7. М. 26 лет. *Excavatus*. Плоские ладони. Понижены коленные и Ахилловы рефлексы. *N. reggaei* толсты на ощупь.

8. М. 50 лет. Грифф ножных пальцев. Правый Ахиллов рефлекс понижен.

9. Ж. (Из семьи с поздней формой.) 37 лет. *Manus excavata*, камптодактилия, укорочение кожных мембран между 1 и 2 пальцами, понижение л. Ахиллова рефлекса; болела левосторонним ишиасом.

10. Ж. (Из семьи с лопаточно-перонеальной формой.) 27 лет. Камптодактилия, дистальные гипестезии на верхних конечностях, похудание *m. intrapinati* и нижних порций *m. trapezii*. Боли в ногах.

Если мы возьмем первые 8 случаев, относящиеся к фенотипическим разновидностям классического типа, мы увидим несходство их друг с другом большее, нежели это имеет место при

<sup>1</sup> В отношении последнего случая, конечно, неизвестно, не является ли он одновременно кандидатом на имеющее развиться в будущем заболевание.

развитых формах, хотя у многих из них и может быть прослежена в разных вариантах основная комбинация в виде разных степеней *pedis excavati* + разных степеней гипо-resp. арефлексии.<sup>1</sup> Резко проходят через всю эту группу 2 факта, подтверждающие то общее положение, что полиморфизм и здесь диктуется определенными наследственными условиями. Это, во-первых, то обстоятельство, что то или другое выражение рудиментарного типа может быть свойственно определенным семьям, во-вторых, то обстоятельство, что основные штрихи нервных *status'ов* этих рудиментарных пробандов в известной степени повторяют главные клинические особенности, характеризующие развитые случаи из тех же семейств.

Первое из этих положений хорошо иллюстрируется вышеприведенными случаями 3, 4 и 5, которые представляют собою двух сестер и их отца (семья Нов., представленная выше на рис. 5); у всех имеется значительное утолщение *n. auricularis magni*, и нет распространенной арефлексии.

Второе положение также хорошо иллюстрируется на многих примерах. Так, случай 1-й, с повышением рефлексов, происходит из семьи Корн., в которой и развитая форма (3 больных) протекала при сохранении resp. усилении рефлексов нижних конечностей. Пробанд из только что упомянутой семьи Нов. представлял очень резкое утолщение *n. auricularis magni* и сколиоз (соответственно кифозу у № 3 и у № 5). Случай № 7 происходил из семьи Мих. (см. выше рис. 6), где как раз и для развитых случаев болезни характерна была комбинация: *pes excavatus* — утолщение нервных стволов — расстройство рефлексов. Больная под № 9 схожа со своим больным отцом в том отношении, что и у последнего процесс локализован в верхних конечностях и имеется такая же ретракция между 1-м и 2-м пальцами. Наконец, частичному недоразвитию *m. trapezii* в случае № 10 соответствует настоящая атрофия тех же порций *trapezii* у ее отца.

<sup>1</sup> Сходные случаи, вкрапленные в семьи с амиотрофией Шарко-Мари, были недавно изучены Бимондом (Viernond, 2). Однако, он трактовал их как „болезнь Фридрейха“. Одним из оснований для этой трактовки (по нашему мнению ошибочной) служило то обстоятельство, что здесь нередко обнаружен был симптом Бабинского, будто бы вообще несвойственный невралгической амиотрофии. Я уже имел не раз случай указать на неправильность этого последнего воззрения (11). Сводка моего последнего материала учит нас тому же: из 35 больных с классическим типом амиотрофии Шарко-Мари у 13 были обнаружены те или другие признаки пирамидной дисфункции, в том числе 5 раз — симптом Бабинского.

Укажем здесь же на то, что эти рудиментарные случаи оказываются вкрапленными там и сям в доминантных семьях, повидимому, без всякой правильности: по крайней мере мне на моем материале не удалось усмотреть здесь никаких генетических закономерностей, в частности связанных как-нибудь с полом.

Рудиментарные случаи в семьях с доминантной миопатией представляют едва ли не большую еще пестроту и разнообразие. На них не раз уже обращалось внимание. О возможной генетической связи врожденных дефектов мышц с миопатией говорил еще Эрб (Erb) в 1889 году. Кантонна (Cantonnet) описал семью с псевдогипертрофией Дюшенна (Duchenne), где мать больных детей, ее 7 братьев-сестер и ее мать обнаруживали значительное утолщение икроножной мускулатуры, однако, без всяких симптомов прогрессивной мышечной атрофии. Наконец, хорошо известен так называемый „тип“ Диль-Гансен-Убиша (25, Diel-Hansen-Ubisch). Исходя из того, что при тех формах миопатии, где имеет место ограниченно-доминантная наследственность (псевдогипертрофия Дюшенна, ювенильная форма Эрба), заторможенными носителями болезненной наследственности оказываются большей частью женщины, я, совместно с Крышовой (21), предпринял обследование здоровых родственников, — главным образом, матерей этих больных. У этих, считавшихся здоровыми людей был найден длинный ряд аномалий. Приведем отдельные примеры.

1. Очень толстые *m. gastrocnemii*, несоразмерные со всей остальной мускулатурой (мать мальчика-псевдогипертрофика).

2. Цианоз рук, повышение рефлексов на нижних конечностях, уплощенные *em. thenar.*, сильное выстояние *sterni* (мать миопата, отвечающего типу Ландузья-Дежерриа: бабка также имела выдающееся *sternum*).

3. Кифоз, куриная грудь, асимметрия глазных щелей, *anisocoria*, слегка намеченный поперечный смех (*rire transversal*), *lingua scrotalis*, утолщение *n. auricularis magni*, *pes planus*, пупочная грыжа, увеличение поперечных отростков *S7* и сакрализация *L5*, невритический парез правой руки, развившийся после гриппа (мать тяжелого миопата, у которого на одной стороне утолщен *n. auricularis magnus*, и несколько намечен двусторонний *pes excavatus*).

4. Протоз, тик *m. orbicularis oculi*, толстые икры, *pes planus*. Ахилловы рефлексy отсутствуют, кроме того — *neuritis plexus brachialis* и *meralgia paraesthetica* (мать нескольких миопатов ювенильного типа и нескольких здоровых детей; следующий № — одна из ее дочерей, в свою очередь имевшая ребенка с миопатией).

5. Вогнута грудная клетка, левый *m. deltoideus* меньше правого, очень толстые *m. masseter*, *anisocoria*, расхождение *m. rectorum abdominis*, вялость Ахилловых рефлексов, плоская стопа (интересно, что у пробанда в этой семье

из необычных симптомов отмечались: anisocoria, кифоз и плоская стопа; псевдогипертрофии подверглись мышцы: *masseter*, *tibialis anterior*, *extensor digitorum communis brevis* и в меньшей степени — икроножная мускулатура).

6. Уплощенные *m. deltoidei*, низкий рост, приземистое строение, покатые плечи; в общем напоминает „тип“ Диль-Гансен-Убша (дочь миопата и мать 2 миопатов ювенильного типа).

7. Несколько ограничено подымание бровей; не может (и никогда не могла) крепко зажмурить глаза; небольшая дорсализация  $C^7$  и сакрализация  $L^5$  (дочь предыдущей).

8. Похудали дистальные трети обеих предплечий, симметрическое отстояние 5-х пальцев с обеих сторон (сестра больного, приближающегося к легким случаям Эрбовского типа).

9. Кифоз, очень маленькие *m. glutaei* (брат предыдущей).

10. Очень маленькие, хотя и сильные *m. deltoidei*, маленькие *m. glutaei* (сестра предыдущего).

11. Anisocoria, цианоз рук, увеличение щитовидной железы, слабо развитые *m. deltoidei* и *m. supraspinati* (сестра миопата у которого из необычных симптомов отмечалась anisocoria, struma и цианоз конечностей).

В этом перечне рудиментарных случаев миопатии мы снова почти повсюду можем усмотреть указанное выше значительное сходство рудиментарных случаев с пробандами, происходящими из той же семьи. Однако, подчас, как раз рудиментарный член семьи несет признак, хотя и свойственный миопатии вообще, но отсутствующий у больного пробанда. Прекрасным примером этого является рудиментарный случай, описанный выше под № 7; гипоплазия *m. orbicularis oculi* как раз отсутствовала у ее обоих больных братьев, представлявших чистую картину ювенильной формы Эрба без участия лицевой мускулатуры.

Когда мы встречались с такого рода пестрыми аномалиями, как в приведенных выше примерах из семей с невротической амиотрофией или с миопатией, нам всякий раз казалось прежде всего необходимым избежать опасности присчитать к данному „кругу наследственности“ какие-нибудь совершенно случайно имеющиеся в данной семье конституциональные аномалии, интимно никак не связанные с основной менделирующей здесь формой. Опасность эта тем значительнее, что, как мы ясно представляли себе уже давно, такого рода мелких аномалий в свободной популяции имеется чрезвычайно много, и рассеяны они в изучаемых нами семьях весьма густо. Мы старались поэтому не придавать решающего значения таким аномалиям, которые морфологически не связаны с основным процессом. Так, мы не исключали возможности того, что напр. клинодактилия или раднальное строение кисти, найденные у больных с рудиментарной амиотрофией Шарко-Мари, вообще совершенно случайно занесены в эти семьи; точно так же весьма возможно, что такие симптомы, как гиперрефлексия, асимметрии глазных щелей, *lingua scrotalis*, тики, расхождение прямых мышц живота или увеличение *gl. thyreoideae*, найденные нами в мио-



патических семьях, никакого отношения к миопатической наследственности не имеют. С другой стороны, никто до сих пор не сомневался в том, что там, где найденные у рудиментарного больного симптомы повторяют в миниатюре симптомы характерной развитой формы (а иногда еще вместе с совершенно специальной детальной характеристикой этого симптома), там, очевидно, мы имеем дело не с какой-либо случайностью. С этой точки зрения такие признаки, как аномалии стопы, утолщение нервных стволов, аномалии рефлексов или уплощенные мышцы в семьях с амиотрофией Шарко-Мари, или такие признаки, как гипо-resp. гиперплазию мышц, anisocoria, аномалии рефлексов, или характерную деформацию грудной клетки в миопатических семьях естественно было отнести за счет основной наследственности. То же относится, конечно, и к рецессивным формам.

Невротическая амиотрофия и миопатия являются наилучшими примерами для иллюстрации пестрого полиморфизма рудиментарных случаев. При других доминантных невродистрофиях эти рудиментарные случаи изучены меньше. Однако, они несколько раз были отмечены при доминантной форме пастической паралигии (дрожание или гиперфлексия особенно часто описывались в качестве рудиментарного синдрома), при наследственной мозжечковой атаксии Пьера-Мари (20) при миотонии, атрофической миотонии (катаракта) и при наследственной хорее.

## **§ 10. Малая специфичность и явления конвергенции в фенотипе гетерозиготных и рудиментарных форм.**

Уже давно, присматриваясь к этому полиморфизму у рецессивных гетерозиготов и у заторможенных доминантных больных, мне приходилось обращать особенное внимание на два очень своеобразных обстоятельства, красной нитью проходящих через всю эту группу фактов, это, во-первых, на то, что чем более заторможено проявление развитой болезни, тем со все менее специфическими признаками нам приходится иметь дело, а во-вторых, на то, что по мере удаления от резко отличающихся друг от друга развитых форм, мы, вступая в область стертых форм, видим перед собою состояния, почти не отличимые друг от друга, несмотря на их совершенно разное—казалось бы—генетическое происхождение.

Практически оба эти явления означают то, что если мы в состоянии легко диагностировать развитые случаи, то диагноз рудиментарных случаев самих по себе по большей части оказывается просто на просто невозможным, и мы для классификации этих последних не имеем обычно никакого другого способа, кроме установления их родства с той или другой развитой формой.

В самом деле, в семьях со столь характерной формой, как фридрейховская атаксия, мы встречаем такие мало специфические состояния, как, например, изолированную гипо-геср. арефлексию; такую же арефлексию находим мы и у родственников больных с рецессивным гипертрофическим невритом, а также в рудиментарных случаях невральной амиотрофии и в рудиментарных случаях миопатии. То же касается чуть не всех встречающихся здесь признаков. Диагностировать их в изолированном виде почти никогда невозможно, — больной с кифозом, *res excavatus* и потерей Ахилловых рефлексов или даже с одним только *res excavatus* точно так же может оказаться гетерозиготом по рецессивному гену фридрейховской атаксии, как и рудиментарным случаем амиотрофии Шарко-Мари,<sup>1</sup> не считая того, что он с таким же успехом может оказаться и чистым миелодиспластиком. Изолированное дрожание наблюдалось и у Фридрейховских гетерозиготов, и у гетерозиготов по рецессивному гену спастической параплегии, и у гетерозиготов из семей с гепатолентикулярной дегенерацией, и в рудиментарных случаях доминантной спастической параплегии. Во всех этих птозах, скелетных асимметриях, укорочениях мышц и связок или, наоборот, их релаксации, в уплощениях той или другой мышечной группы, во всевозможных аномалиях рефлексов, в нистагмах, эпилепсиях, аномалиях позвоночника и т. д. нет уже почти ничего специфического, свойственного одной какой-либо определенной болезни. Здесь лишь редко встречаются признаки, более или менее ясно характеризующие определенную болезненную форму, вроде катаракты при атрофической миотонии, гиперплазии икр при псевдогипертрофии или врожденных пороков сердца при болезни Фридрейха. Гораздо чаще мы встречаем признаки, однообразно повторяющиеся при ряде заведомо неоднородных форм. Мало того, это есть

<sup>1</sup> Это фенотипическое тождество признака у двух различных по своему генотипу индивидуумов можно было бы назвать „конвергенцией“.

Признаки, хорошо известные нам и независимо от фридрейховской, штрюмпелевской или какой-либо другой абнотрофической наследственности: птозы, эпиканты, клинодактилии, камптодактилии и другие аномалии в строении пальцев верхних и нижних конечностей, аномалии рефлексов, плоские или выгнутые стопы, искривления позвоночника, дорсализация 7-го шейного или сакрализация 5-го поясничного позвонков, дрожание, нистагм, аномалии речи, скелетные асимметрии лица, расщепления нёба, разболтанность суставов или патологические ретракции, тики и насильственные движения, *epiageris posturna* и т. д. — все это есть признаки, очень распространенные в населении. И оказывается, что генетический анализ, исходящий из развитых случаев, обусловленных совершенно определенными различными полулетальными генами, как бы логически-неизбежно (поскольку мы руководились здесь только малыми признаками, имеющими определенное сходство с симптомами развитого заболевания) приводит нас в эту область очень пестрых и распространенных признаков, где отдельные симптомы совершенно теряют свою нозологическую специфичность и становятся чрезвычайно похожими на такие же признаки, генетически связанные, однако, с какой-либо совершенно другой формой или даже на симптомы, представляющиеся нам вообще генетически самостоятельными.

## § 11. Недостаточность обычных объяснений

В таком положении вещей чувствуется, конечно, какая-то ошибка нашей отправной точки зрения. Попробуем более детально разобраться в этом вопросе.

Рассуждая последовательно, мы должны были бы заключить, что напр. полая стопа, — чтобы взять только один какой-либо пример —, может быть выражением гетерозиготной структуры по гену фридрейховской атаксии; что больной, несущий в рудиментарной форме один из нескольких (неоднородных) генов невральной амиотрофии, может дать внешнее выражение этой своей особой наследственной отягощенности в виде того же *pes excavatus*; что *pes excavatus* является в других случаях

почти единственным симптомом болезни Русси-Леви; что, далее, среди признаков миелодиоплазии фигурирует снова все тот же *pes excavatus*, могущий наблюдаться здесь в виде изолированного симптома, и, наконец, совершенно несомненно, что в населении существует немало разных степеней полых стоп, не имеющих, по видимому, никакого отношения ни к гену Фридриховской атаксии, ни к гену невральнoй амиотрофии, ни вообще к какому-либо развитому нервному заболеванию, а мeнделирующих в населении самостоятельно. Отсюда следовало бы, казалось, неизбежное заключение, что все эти изолированные *pedes excavati*, несмотря на свое внешнее сходство или даже идентичность, на самом деле не имеют ничего общего друг с другом. Точно так же ничего общего друг с другом не должны были бы в таком случае иметь разного происхождения плоские стопы, сколиозы и другие аномалии позвоночника, кисти и пальцев, гипоплазии мышц, птозы, эпиканты, гипо- гeсп. гиперрефлексии, ретракции и гипотонии, утолщения нервных стволов, скелетные асимметрии, дрожания, тики, дизартрии, нистагмы и т. д. Каждый из этих признаков должен был бы тогда рассматриваться как искусственное сближение совершенно различных генотипов, не имеющих друг с другом ничего общего. Я должен указать, что такого рода точка зрения, хотя она, казалось бы, и вытекает неизбежно из приведенного выше анализа фактов и хотя она и разделялась мною долгое время, представляется мне теперь искусственной и неприемлемой, по крайней мере в качестве универсального, единственно возможного объяснения всех этих фактов.

Два объяснения этого парадоксального факта, которые можно было бы себе, пожалуй, представить, должны быть отвергнуты с самого начала.

1. Можно было бы себе представить, что неспецифичность рудиментарных гeсп. гетерозиготных форм и возможное сходство их друг с другом означает неспецифичность самих основных генов, т. е. что наследственные факторы амиотрофии Шарко-Мари, спастической параплегии Штрюмпеля и т. д. вовсе не являются самостоятельными мутациями, а состоят в генетическом родстве друг с другом. Однако такое допущение неизбежно завело бы нас снова в тупик „единой гeредодегенерации“ Ендрассика (Jendrassik), да еще пришлось бы прибавить сюда всю миелодиоплазию вместе с диграфической конституцией Бремера (4) (Bremer)! Как известно, из этого тупика гeредитарная невропатология только недавно сумела вырваться. Ни одного серьезного доказательства в пользу такой точки зрения,

насколько мне известно, приведено не было, а те доказательства, которые приводились, основаны были на ошибке, вроде диагностики болезни Фридрейха и невралгической амиотрофии в одной и той же семье (см. выше стр. 27.)

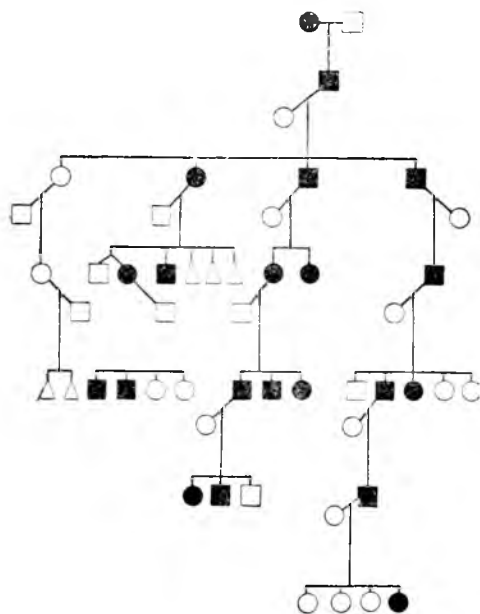


Рис. 7. Семья с амиотрофией Шарко-Мари, описанная Дежерном и Сэнтоном и исследованная впоследствии супругами Лонд.

ный характер расщепления основного гена в большинстве наших амиотрофических форм. Если амиотрофия Шарко-Мари приводит к появлению таких симптомов, как рез excavatus, арефлексия и пр., то это приходится, во всяком случае, по принципу плейотропного действия одного основного гена, а не по принципу полимерно-доминантной наследственности. Достаточно бросить беглый взгляд на схему какой-нибудь хорошо изученной семьи с этой формой (см. рис. 7, где приведена семейная схема известной семьи Leh...) чтобы убедиться, что мономерно-доминантное расщепление есть единственный вид наследственности, приложимый к объяснению такой родословной.

## § 12. Вариации рудиментарных фенотипов зависят от модифицирующего влияния всей остальной наследственной массы.

### Выводы из этого положения

Чтобы вскрыть искусственность только что приведенного и, казалось бы, единственно возможного предположения, необ-

2. Можно было бы себе, пожалуй, представить, что развитые формы являются полимерными генетическими образованиями, а отдельные их компоненты, фигурирующие при стертых формах в виде изолированных симптомов, являются их мономерными составляющими компонентами, вроде генных „радикалов“ или „частичных задатков“ (Teilanlage). С такой точки зрения мы должны были бы допустить, что в населении самостоятельно менделируют: кифоз, рез excavatus, арефлексия, нистагм и пр., а при одновременном случайном наличии определенного ряда этих генов у одного и того же субъекта развивается настоящая болезнь Фридрейха. Такие или аналогичные им точки зрения не раз высказывались клиницистами, особенно психиатрами, которые ими даже несколько злоупотребляли. Однако, этим соображениям решительно и определенно противоречит прекрасно доказанный мономер-

ходимо еще раз очень внимательно учесть то, не раз уже подчеркнутое обстоятельство, что именно генотипическими факторами определяется при наших болезненных формах то или другое их рудиментарное выражение. Другими словами: если строение  $aA$  (при рецессивной форме) выражается то в *pes excavatus*, то — в кифозе, то — в арефлексии и т. д., то это может быть объяснено только так, что в данном генотипе, кроме основной генной комбинации  $aA$ , имеются условия, переводящие ее выражение то в *pes excavatus*, то — в кифоз, то — в арефлексию и т. д. (Это между прочим и объясняет нам попутно, — принимая во внимание наследственный характер этих модифицирующих условий генотипа, — почему рудиментарные формы столь сходны с развитыми случаями из той же семьи, и почему своеобразная характеристика того или другого рудиментарного выражения свойственна определенным семьям.) Продолжая наше рассуждение, мы должны будем признать далее, что если фенотип какой-либо другой болезни в ее гетерозиготной структуре,  $bB$ , может выражаться то в полую стопу, то — в кифозе, то — в арефлексии и т. д., то это опять-таки будет зависеть от того, что и здесь в общем генотипе имеются факторы, переводящие выражение  $bB$  то в полую стопу, то — в кифоз, то — в арефлексию. Такое же рассуждение приложимо и для многих других рецессивных структур  $cC$ ,  $dD$ ... и т. д., равно как и для заторможенных доминантных структур типа  $Ee$ ,  $Ff$ ,  $Gg$  и т. д.

### § 13. Гипотеза об идентичности наследственных факторов, способствующих одному и тому же выражению различных основных абиотрофически действующих генов

На основании только что приведенных соображений напрашивается само собою предположение, что если все эти основные гены ( $a, b, c, \dots E, F, G$  и т. д.) и являются заведомо неоднородными, то очень возможно, что в ряде наблюдений, по крайней мере в качестве частного случая, может иметь место такое состояние, когда генотипические условия, переводящие выражение основных генных структур в одно и то же внешнее выражение, вовсе не

должны быть особыми для каждого случая, а могут означать одну и ту же для всех этих случаев особенность общего генотипа. Если эти дополнительные генотипические условия налицо, они будут переводить в одно и то же выражение, напр. в *res excavatus* различные основные генотипические структуры (*aA*, *bB*, *cC* и т. д.), в то время как наличие в общем генотипе иных модификаторов заставит те же генные комбинации выразиться в кифозе, а еще какая-либо третья особенность общего генотипа будет способствовать тому, что те же рудиментарные формы выразятся в арефлексии и т. д. При такой трактовке исчезает выведенная выше и казавшаяся нам столь искусственной генетическая независимость друг от друга различных случаев появления того или иного признака, смотря по тому, встречается ли он у родственников больных, страдающих болезнью Фридрейха или невротической амиотрофией Шарко-Мари и т. д. Все эти *redes excavati*, кифозы, арефлексии, равно как и многочисленные другие рассмотренные выше аномалии, оказываются, таким образом, генетически родственными друг другу, несмотря на то, что основные абиотрофические гены попрежнему представляются нам в качестве совершенно самостоятельных образований. Это в значительной степени может нам объяснить, почему рудиментарные формы часто сходятся друг с другом в такой сильной степени. Исчезает кажущееся противоречие между столь пестрым генотипическим разнообразием и столь большим фенотипическим сходством всех отмеченных выше мелких признаков. Их „неспецифичность“ и „конвергенция“, перед которыми мы останавливались выше, получают, таким образом, определенное генетическое объяснение.

#### **§ 14. Гипотеза о реализации этими же наследственными факторами и в изолированном состоянии аналогичных признаков**

Если, таким образом, первое высказанное нами предположение сближает друг с другом сходные формы различного генотипического происхождения, то нетрудно пойти по этому пути и дальше и сделать второе допущение, согласно которому эти наследственные факторы, определяющие в каж-



дом отдельном случае то или иное выражение самых различных наследственных болезней, и в изолированном состоянии, т. е. без всякой примеси основных полуплетальных генов, в состоянии реализовать тот же самый признак в более или менее ослабленной форме, или во всяком случае имеют какое-то отношение к этому признаку. Другими словами, мы должны были бы тогда допустить, что если наследственная комбинация  $x$  переводит генные комбинации  $aA$ ,  $bB$ ,  $cC$  и т. д. всегда, напр., в *res excavatus*, то наличие этой комбинации  $x$  и при полном отсутствии болезненных генов  $a$ ,  $b$ ,  $c$ , и т. д. выразится также в *res excavatus*, хотя и в более слабой степени, или м. б. в каком-либо ином фенотипе, связанном с *res excavatus* определенной внутренней корреляцией (грифф ножных пальцев и т. п.). С такой точки зрения наши полуплетальные мутации возможно было бы трактовать в качестве мутаций, обладающих одновременно свойством специфических плейотропных усилителей для ряда разнообразных мелких аномалий, „микропризнаков“ или лучше „микроренотипов“, и без того широко распространенных в свободной популяции. Разнообразие этого меняющегося от случая к случаю и от семьи к семье общего генофонда и может нам удовлетворительно объяснить часть случаев полиморфизма. При такой трактовке сближаются обусловленные гетерозиготными или заторможенными формами признаки с сходными микроаномалиями, имеющимися в населении. Нахождение этих микроаномалий у того или другого здорового члена семьи ни в малейшей мере не должно тогда служить доказательством того, что этот здоровый член семьи несет в какой-то ослабленной форме основной болезненный ген, — и это делает для нас понятной ту излишнюю частоту этих мелких признаков, которая не укладывается ни в какую теорию и которая постоянно заставляла меня задумываться при генеалогическом анализе семей. Каждой форме оказывается — с этой точки зрения — свойственным определенный плейотропизм этого усиливающего, выявляющего действия. Нам пришлось бы сказать тогда, например, что ген Шарко-Мари, главной особенностью которого является местное полуплетальное влияние на системы передних рогов и задних столбов спинного мозга, равно как и на периферические нервные стволы, в то же время обладает рез-

ким избирательным, усиливающим плейотропизмом в отношении микрогенотипов полой стопы, толстых периферических нервов, ослабленных рефлексов и др., несколько меньшим — в отношении микрогенотипов, способствующих появлению искривлений позвоночника; что ген этот обладает, кроме того, способностью мобилизовать такие микрогенотипы, как ретракции сухожилий, короткие мышечные тела, утолщение эпифизов, перонеальное недоразвитие стопы и др., в то время как микрогенотипы клинодактилии, деформации *sterni*, радиальной кисти и др. остаются, повидимому, нечувствительными к его действию; что ген лопаточно-перонеальной амиотрофии характеризуется, наоборот, весьма слабым плейотропизмом в отношении большинства этих микрогенотипов; что ген семейной атаксии Фридрейха, оказывающий в гомозиготном состоянии резкое полупалатальное влияние на системы задних и боковых столбов спинного мозга, связан, кроме того, сильным плейотропно-усиливающим действием с микрогенотипами полой стопы, искривления позвоночника, аномалий речи, нистагма, дрожания и аномалий рефлексов, повидимому, также с факторами низкого роста и олигофрении, в то время как в отношении микрогенотипа толстых нервов ген этот оказывается почти вполне нейтральным и т. д. Там, где соответственные микрогенотипы налицо, даны условия для развития признака; при их полном отсутствии в наследственном фонде индивидуума, как гетерозиготный ген Фридрейха, так и заторможенный ген Шарко-Мари не в состоянии вызвать данный признак.

## § 15. Взаимоотношение развитых форм и микрогенотипов

Наконец, неизбежно возникает вопрос о том, как же должны относиться к этим микрогенотипам развитые формы. Уже а priori следовало бы думать, что развитые формы, например гомозиготные генетические структуры, как гораздо более сильные, в меньшей мере должны обнаруживать зависимость своего плейотропного действия от генотипической обстановки. Большое однообразие их выражения по сравнению с формами гетерозиготными является этому иллюстрацией. И, действительно, мы должны попрежнему признавать сложное и безусловное плейотропное действие наших полупалаталь-

ных мутаций. Значение устанавливаемых нами общих положений ни в малейшей мере не должно аннулировать этот основной факт. Однако, мы думаем все же, что в интенсивности развития или в тех или других особенностях выявления того или другого симптома соответствующий микрогенотип играет определенную роль. Повидимому, далеко не безразлично для фенотипа субъекта, встречается ли плейотропизм гена с микрогенотипами — аллированными или с микрогенотипами — антагонистами. Как далеко идет это коррелированное воздействие, другими словами, в какой мере плейотропизм основного гена действительно безусловен, еще неизвестно; а priori мы были бы в праве предположить здесь довольно большой размах возможных вариаций. Так, можно было бы себе представить, что субъект гомозиготный по рецессивному гену гипертрофического неврита Дежерин-Сотта даст всегда явления гипертрофии нервных стволов, и только та или иная интенсивность этих явлений будет означать наличие или отсутствие в наследственности данного субъекта соответствующих микрогенотипических особенностей. Наоборот, субъект с невралной амиотрофией в ее развитой форме даст, может быть, утолщение нервных стволов лишь в том случае, если у него имеются соответствующие наследственные данные. Ниже мы увидим примеры того, что даже столь сильный ген, как ген Фридрейховской атаксии в гомозиготном состоянии, все же, повидимому, не в состоянии реализовать классическую симптопатофизиологию при всех условиях микрогенотипа. Гомозиготные рецессивные или сильные доминантные формы обнаруживают, таким образом, свое определенное, прямое и „безусловное“ плейотропное действие в отношении ряда признаков, но все же зачастую в большей или меньшей корреляции (интенсивность развития признака) с тем или другим микрогенотипом субъекта. Гетерозиготные же рецессивы или ослабленные доминантные формы обнаруживают это плейотропное действие в более слабой форме, для выражения которого соответствующий микрогенотип субъекта в ряде случаев является уже обязательным условием. В этом последнем случае мы с известным правом могли бы говорить об условном тро-

пизме гена, или о том, что данный болезненный ген является одновременно условным усилителем в отношении разнообразных мелких аномалий строения.

Таковы эти теоретические допущения, которые я видел себя вынужденным сделать, рассматривая многочисленные факты, казавшиеся мне долго не поддававшимися никакой систематизации. Проблема фенотипической вариабельности, особенно резкой при заторможенных формах, постепенно стала выступать передо мною в качестве одной из наиболее важных узловых проблем в современной невропатологии, от того или другого разрешения которой должно в значительной степени зависеть то или другое направление наших дальнейших исканий в этой области. В настоящее время я рискую выступить с определенной рабочей гипотезой, как мне кажется, могущей объяснить часть фактов из нашего сегодняшнего опыта. Существенно новым здесь является введение в понятие о патопластической структуре не только представления об определенном основном плейотропно-действующем гене, но и об одновременной корреляции этого действия с рядом микрогенотипических особенностей, осуществляемой по принципу условно-усиливающего действия. Необходимым условием для такого понимания должна, однако, быть значительная насыщенность современного человечества этими мелкими аномалиями. Если бы они встречались очень редко, было бы непонятно, почему так часто здесь возникают сходные признаки, в роде аномалий стопы, позвоночника, утолщения кожных нервов, ретракции мышц и сухожилий и т. п.

## § 16. Микрогенотипы в свободной популяции

### I. Факты

Отчасти ответом на этот вопрос могут послужить результаты ориентировочного обследования, предпринятого в 1931—1932 гг. в нервном отделении Медико-биологического института в Москве, которым я заведывал в то время (23). Обследование имело специальной целью вскрыть хотя бы приблизительную частоту „малых признаков“, из которых столь часто строятся в невропатологии болезненные формы, а также, где возможно, установить тот или иной тип наследования этих особенностей.

Было выбрано для обследования подмосковное село „Во-

робьевы горы“ (в настоящее время — „Колхоз имени 10-летия Октября“), с сравнительно устойчивым населением, главным занятием которого исконно был извозный промысел и огородничество.<sup>1</sup> Была составлена специальная обследовательская бригада, в которой руководили работой Крышова и Духовникова. Принимали участие в обследовании также Сергеева, Галачьян, Довгялло, Янкелович, Сергин. Обследованию подверглось свыше 400 человек; по техническим причинам частью этих анкет воспользоваться не пришлось, так что в окончательную обработку поступили сведения о 364 пробандах. Возрастной и половой состав этой группы представлен на табл. 2.

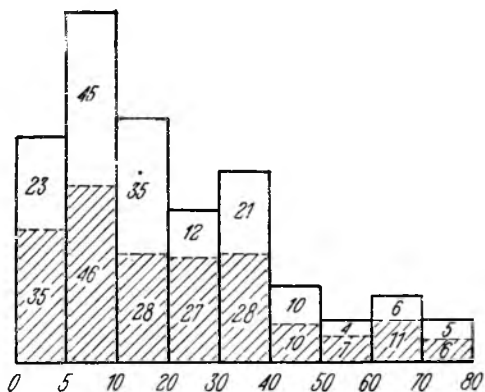


Табл. 2. Распределение числа обследованных в колхозе „Воробьевы горы“ по возрасту и полу (нижние столбцы — женщины, верхние — мужчины).

В отношении каждого пробанда отмечались результаты общего неврологического исследования, далее специально собирались сведения о некоторых признаках, считающихся входящими в круг так называемой эпилептической наследственности (заканье, леворукость, ночное недержание мочи, ночные страхи, ночное снохождение, детские судороги, мигрени, обмороки, головокружения), а также подробно отмечались такие диспластические признаки, как: форма кисти, аномалии в форме и строении пальцев рук, синдактилии, форма стопы, длина и форма пальцев ног, относительная длина мышечных тел и сухожилий, ямочка на подбородке, аномалии строения sterni, расхождение прямых мышц живота, грыжи, гиперплазия lig. nuchae, толщина n. auricularis magni, аномалии позвоночника, раздвоение кончика языка, асимметрии грудных желез resp. сосков, добавочные соски, эпикант, птоз, отношение размаха рук к росту, право-левору-

<sup>1</sup> Около половины населения этого села происходит от бывших старообрядцев. Возможно поэтому, что изученная нами популяция окажется несколько более гомозиготной по сравнению с средним населением Московской области.

кость. Необходимо прибавить, что предварительно почти по точно такой же схеме Крышовой в том же институте проведено было исследование на материале одно- и двуйцевых близнецов, причем — за исключением право- леворукости — было установлено определенно генотипическое происхождение этих признаков.

Приведем *in extenso* некоторые выводы из этой работы.

1. Радиальное строение кисти было найдено в  $10,3 \pm 1,3\%$ . Оказалось вместе с тем, что частота этого признака, на что уже не раз указывалось антропологами [ср. у Мартина (R. Martin *Anthropologie*, Bd. I, S. 402)], резко варьирует по полу. У женщин частота этого признака равнялась  $15,0 \pm 2,5\%$ , у мужчин —  $4,9 \pm 1,6\%$ . Наследственность признаков в этом исследовании изучалась на основании 21 семейной комбинации, в которых были исследованы оба родителя и хотя бы один из их детей. Родители с ульнарной кистью ни в одном случае не имели радиальных детей. Наоборот, в 3 семьях, где один из детей имел радиальное строение кисти, таким же оказывался один из родителей. Можно предположительно думать, таким образом, о доминантном типе этой наследственности, однако, далеко не с полной проявляемостью, а очевидно значительно ограниченной женским полом.

2. Клинодактилия отмечена была в  $27,2\%$ , камптодактилия —  $15,6\%$ . Отмечались, конечно, самые слабые степени этих аномалий. Так как, однако, 18 субъектов оказались несущими обе эти аномалии одновременно, общее число их оказалось меньше суммы тех и других, — всего лиц с аномальным строением пальцев оказалось  $38,1 \pm 2,5\%$ .

И здесь изучение отдельных родословных показало, что клинодактилия прослеживается большею частью прямо из поколения в поколение, однако, и здесь проявляемость признака оказалась неполной: так, один раз клинодактилия найдена была у девочки, оба родителя которой имели нормальные пальцы, но отец имел клинодактилика брата и такую же племянницу, а один раз клинодактилия мизинцев найдена была у девочки, отец которой имел не клино-, а камптодактилию. Интересно, что в большинстве случаев удавалось проследить передачу из поколения в поколение одного и того же более детального клинодактилического типа, т. е. изменение того же пальца; в более редких случаях само выражение признака менялось: так, кли-

нодактилия 5-го пальца у матери превращалась в клинодактилию 3-го и 5-го пальцев у дочери, или клинодактилия 2-го и 3-го пальцев у отца замещалась у двух его детей клинодактилией мизинцев. В некоторых семьях упорно держался один и тот же тип. Интересна в этом отношении семья Крын., где на протяжении трех поколений повторялась одна и та же комбинация: клинодактилия 3-го и 4-го пальцев в соединении с камптодактилией 3-го, 4-го и 5-го. Генетическая структура всех этих признаков, повидимому, достаточно сложна. Все же изучение родословных заставляет считать, что какие-то доминантные компоненты здесь несомненны.

Очень сходна передача и камптодактилии. И здесь возможны случаи, когда признак налицо у детей, в то время как оба родителя его лишены. Очевидно, пенетрантность как клино-, так и камптодактилии должна быть признана неполной.

3. Интересна частота, с которой оказались распространенными в населении очень легкие случаи синдактилии 2—3 пальцев на ноге, когда они чуть связаны друг с другом у основания, как бы происходя „из общего корня“. Признак встретился в  $10,6 \pm 1,5\%$ . Изучение семейных фрагментов показывает, что признак хорошо прослеживается в качестве доминантной особенности. Однако, один раз была найдена синдактилическая девочка (семья С.), племянница и двоюродная сестра синдактиликов, отец которой синдактилии не обнаруживал, т. е. и здесь пенетрантность признака оказывается явно меньшей 100%.

4. Форма стопы естественно привлекла к себе большое внимание. Вполне нормальный свод стопы был найден всего в 64,2%. *Pes planus* разных степеней наблюдался в 9,4%. Частота признака явно нарастала с возрастом (см. табл. 3), что, как известно, соответствует полностью многочисленным имеющимся в литературе указаниям. Общий процент *pedis plani* у пробандов старше 10 лет был —  $15,7 \pm 2,4$ . (Величина эта, конечно, лишена какого-либо абсолютно-го значения, отображая прежде всего неизбежную субъективность нашей диагностики, — этой последней вероятно и объясняется в первую

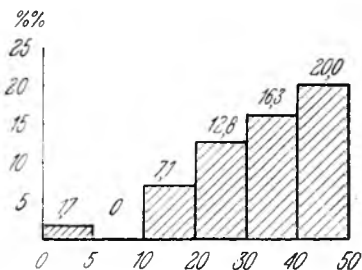


Табл. 3. Процент плоской стопы по возрастным группам.

очередь громадное расхождение в процентах плоской стопы, которое мы находим у разных авторов.) *Pes excavatus* всех степеней дал для всей обследованной группы  $26,4 \pm 2,3\%$ . Большею частью здесь дело шло об очень легких случаях (чуть намеченная полая стопа, „высокий свод стопы“ и т. п.). В 7 случаях, однако, *pes excavatus* был выражен значительно, а в двух — достигал степени настоящей „стопы Фридриха“.

На этом материале не отмечались более точно количественные вариации в образовании плоской и вогнутой стопы; таких данных не удалось мне найти и в литературе вопроса. Интересно, впрочем, привести здесь данные, полученные при

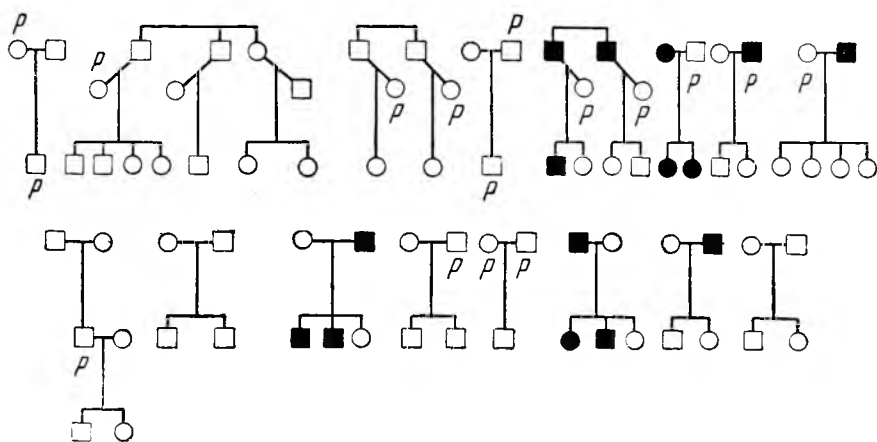


Рис. 8. Наследственная форма стопы. Зачернены случаи *pedis excavati*; p — *pes planus* (по Крышовой и Духовниковой).

обследовании немецких студентов Натаном (Nathan): именно, этот автор, правда, при довольно грубом определении признака, из 2992 обследованных нашел „полую стопу“ — 1 раз, „высокий свод“ — 625 раз ( $= 20,89\%$ ), нормальный свод стопы — 1460 раз, „низкий свод“ — 756 раз, развитую плоскую стопу — 155 раз; сходно распределялся материал и среди более подробно обследованных им 524 студентов и 174 студенток (35). Процент *pedis excavati* по этим данным довольно близок к найденному у нас.

Наследственная передача *pedis excavati*, несмотря на столь большую частоту этого признака в населении, прослеживается весьма отчетливо. Оказалось именно (см. рис. 8), что аномалия большею частью передается прямо из поколения в поколение.



Все носители признака, если у них были исследованы оба родителя, оказались происходящими от браков „*excavatus* × N“ или „*excavatus* × *planus*“. Из 20 детей, родившихся от браков „*excavatus* × не *excavatus*“ было носителей аномалии 8, в то время, как 12 ее не обнаруживали. Из 21 ребенка от скрещивания „не *excavatus* × не *excavatus*“ можно было бы ожидать, исходя из средней частоты признака, найти 6,54 аномалов, на самом же деле их не было вовсе. Все это заставляло бы нас думать о сравнительно простой генетической структуре признака. Высказаться окончательно по этому вопросу, однако, еще невозможно, особенно если учесть чрезвычайно сильную вариабельность выражения во всех этих случаях,

Возрастная изменчивость плоской стопы естественно чрезвычайно затрудняет суждение о ее наследственной передаче. Существует громадная литература о профессиональных, бытовых и вообще о паратипических факторах в происхождении этой деформации. Родители с плоскими стопами естественно имеют нередко детей с нормальной стопой. Один раз наблюдался, однако, и обратный случай: плоскостопие у пробанда, оба родителя которого имели нормальный свод стопы.

5. Особое внимание было обращено на аномальную длину пальцев ног. Отмечались случаи различных степеней отставания в росте перонеального края стопы, что выражается в резком уступе между верхушкой одного из пальцев ноги и следующими пальцами, заменяющем ровную дугу, которая соединяет верхушки пальцев. Признак является очень сложным, здесь наблюдается много отдельных детальных типов, независимо от значительных вариаций интенсивности: то такой уступ замечается между 2-м и 3-м пальцами, то — между 3-м и 4-м, то — между 4-м и 5-м, то — в более сложных комбинациях, например, между 2-м и 3-м и кроме того между 4-м и 5-м (см. рис. 9) и т. п. Иногда резкий уступ отделяет 1-й палец от 4 других, — большой палец кажется тогда неестественно длинным. Если (искусственно) объединить все эти типы, мы получим частоту этого „перонеального отставания стопы“ в  $69,3 \pm 2,4\%$ . Естественно, что столь большая насыщенность затрудняет оценку отдельных фрагментов родословных. Иногда признак был налицо у обоих родителей, отсутствуя у детей, что говорило бы против его рецессивной природы. Интереснее здесь то, что в значительной части родословных удавалось проследить свойственный

той или другой семье тот или другой детальный тип этого перонеального недоразвития.



Рис. 9. Пример развитого достаточно резко перонеального отставания стопы: линия, соединяющая верхушки пальцев, резко обрывается между 2 и 3, в меньшей степени — между 4 и 5 пальцами.

6. В  $17,9 \pm 2,4\%$  случаев встречено было укорочение мышечного тела *m. gastrocnemii*, по сравнению с длиной Ахиллова сухожилия. Носители коротких мышечных тел всегда имели одного из родителей, обладающего той же особенностью. Однако, проявляемость признака определено чем-то тормозится: в шести семьях, где один из родителей представлял эту особенность, она встретилась из 13 детей только у трех; в одной семье, где особенность эта имела место у обоих родителей, все трое их детей были по этому признаку нормальны. Надо, впрочем, здесь же подчеркнуть, что признак достаточно расплывчат, резко виден лишь в его крайних проявлениях, и определить его в слабо выраженных случаях часто бывает трудно.

7.  $9 \pm 1,2\%$  населения обнаружили ямочку на подбородке. Признак явно альтернативен, повидимому, обладает высокой пенетрантностью и наследуется отчетливо в качестве доминантной аномалии. Носители ямочки в 5 более подробно исследованных семьях всегда имели одного из родителей с той же аномалией. Из 10 детей в этих семьях 6 обнаруживали, 4 — не обнаруживали аномалии. Здесь можно было бы таким образом с известным правом думать о ее мономерном происхождении.

8. Крайне вариабельными в своем выражении и очень частыми оказались мелкие аномалии со стороны sterni. Вдавление sterni разных видов найдено было в 16,4%, выстояние — в 12,7%. Всего аномальных по строению грудины в популяции оказалось  $29,1 \pm 2,2\%$ . Вдавленное sternum нередко определялось у пробандов, родители которых не обнаруживали этой особенности. Распределение обоих этих признаков в родословных не позволило подметить какой-либо отчетливой генетической закономерности.

9. Аномалии конфигурации позвоночника встретились в  $14,2 \pm 9\%$  (из них 10,4% — кифозы, 3,2% — сколиозы, 0,6% — кифосколиозы). И здесь точно так же сравнительно часто аномалии эти отмечались у детей, оба родителя которых не обнаруживали признака; равно какой-нибудь определенной генетической правильности в передаче признака уловить нам не удалось.

В виду весьма условного характера диагностики искривлений позвоночника, вышеприведенная величина лишена какого-нибудь точного значения. Понятно большое расхождение в процентах аномалий позвоночника, которое встречаем мы у разных авторов (от 1 до 90%). Однако, все же большинство цифр приближается к нашим: 13,21% по данным Натана (13,55% для мужчин и 10,17% для женщин), 15,9% по данным Юнга (Jung, 30) и т. п.

10. Во всех случаях отмечалось состояние lig. puchae с обращением особого внимания на ту или иную степень его массивного развития и относительной короткости. У очень многих людей сухожилие это и не видно и не прощупывается; часто оно прощупывается в виде более или менее сильно натянутого тяжа; иногда оно ясно видно в виде вертикально идущей складки. Если сложить вместе все эти отдельные степени „укорочения“, мы получим общий  $\% = 40,5 \pm 2,5$ ; более сильное укорочение сухожилия определялось в 10,2%. При такой частоте признака генеалогический анализ его труден. Соответствующий генотип встречается, по видимому, еще чаще, нежели его фенотипическое выражение, по крайней мере в одной семье мы видели пробанда с коротким lig. puchae, оба родителя которого не обнаруживали этой особенности. Отдельные родословные заставляют подозревать, что признак этот определяется преимущественно доминантными наследственными факторами.

11. Для суждения о калибре периферических нервных стволов взят был *n. auricularis magnus*, в отношении которого у каждого исследованного определялось, виден ли он при повороте головы в виде натянутой струны, прощупывается ли он в виде плотного или утолщенного нервного ствола, или и не виден и не может быть прощупан. Утолщение нерва всех степеней найдено было в  $62 \pm 2,5\%$ , более заметная степень утолщения — в  $10\%$ . При такой частоте признака трудно было найти семьи, где оба родителя не обнаруживали бы этой особенности. Таких комбинаций нашлось всего 4, причем в одной из этих семей признак наблюдался у ребенка. В семьях, где один из родителей обнаруживал этот признак, а другой — нет, из 18 детей у 6 можно было обнаружить утолщение нерва. В семьях, где оба родителя несли данный признак, было 19 детей, причем все они обладали толстыми нервами. Это последнее обстоятельство естественно заставляет подозревать возможность рецессивной структуры соответствующих генотипов.

Исследована была далее частота: расхождения прямых мышц живота ( $43,0 \pm 2,4\%$ ), большую часть прямо передававшегося от родителей к детям; раздвоения кончика языка ( $28,1 \pm 1,7\%$ ); асимметрии грудных желез *resp.* сосков ( $5,4 \pm 1,2\%$ ); добавочных сосков ( $9,3 \pm 1,4\%$ ); энканта, который найден был, включая его легкие степени, в  $26,9 \pm 2,1\%$  (обилие детского материала); птоза ( $1,6 \pm 2,1\%$ ); превалирования размаха рук над ростом ( $40,9 \pm 3,2\%$ , — эта относительно низкая цифра объясняется, по-видимому, тем, что в материале преобладал молодой возраст). Леворукость (частота  $4,6 \pm 1,2\%$  — в общем соответствующая данным большинства других авторов), как и следовало ожидать, встречалась без какого-либо семейного накопления.

## § 17. Микрогенотипы в свободной популяции

### II. Выводы

Я должен здесь еще раз подчеркнуть, что вся приведенная выше характеристика „малых признаков“ не должна быть рассматриваема иначе, чем предварительно-ориентировочная. Должны быть еще самым тщательным образом разработаны методы их диагностики и количественного учета, разработано их распределение по полу, возрасту и т. д. Понадобится еще очень

много работы, прежде чем мы будем в состоянии со всеми деталями разобраться в этой вновь открывшейся перед нами области, области этой „невропатологической антропологии“. Скажу здесь только, что область эта неожиданно оказывается чрезвычайно важной и что работа исследователя-неврогенетика, вероятно, должна будет на ближайшие годы значительно переключиться на выяснение интимной природы этих и многих других микрогенотипов. Однако и теперь уже некоторые, пусть предварительные, выводы мы как будто в состоянии сделать.

Первый и важнейший вывод заключается в обнаружении громадной частоты в свободной популяции всех этих малых признаков.<sup>1</sup> Человечество буквально насыщено ими. Не будет преувеличением сказать, что людей, совершенно свободных от тех или других мелких морфологических аномалий, повидимому, нет вовсе. Достаточно, указать в отношении одной только стопы, что людей, не имею-

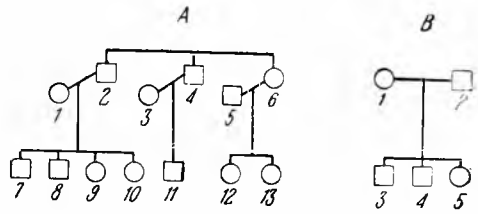


Рис. 10. Взятые в виде случайного примера, 2 „здоровые“ семьи из колхоза „Воробьевы горы“. Они несколько не отличаются по интенсивности накопления мелких признаков от всего остального населения. А. Семья „Козл. . .“ 1. *Pes planus*, синдакт. II—III, камптодакт., выступ. sternum, кор. lig. nuchae, утолщ. п. ауг. м. 2. Занкание, диссомания, камптодакт. V, вдавл. sterni, утолщ. п. ауг. м. 3. перон. недоразв. стопы, расхожд. rect. abd. клинод. V, кор. l. nuch. 4. *Hemicrania*, пах. грыжа, доб. соски, сколюз. 5. Алког. экзплез., доб. соски, кор. l. п., утолщ. п. ауг. м. 6. Расхожд. м. recti. клинод. V, кор. l. п., утолщ. п. ауг. м. 7. Синдакт. II—III, кор. l. nuch., утолщ. п. а. м. 8. Эксплозивная психопатия, расхождение recti abdominis, epicanthus, кор. l. п., утолщ. п. а. м. 9. Расхождение м. recti, epicanthus, клинод. V, вдавление sterni, кор. l. п., утолщ. п. а. м. 10. Перонеальное недоразвитие стопы, epicanth., клинод. V, вдавл. sterni, кифоз, утолщ. п. а. м. 11. Перонеальное недоразвитие стопы, детское судороги. 12. Детские снохождения, гол. боли, расх. recti, epicanth. утолщ. п. ауг. м. 13. Epiuresis, кор. l. nuchae, утолщ. п. ауг. м. В. Семья „Уст. . .“ 1. Гол. боли. Перонеальное недоразвитие стопы (3/4), коротк. l. п., утолщ. п. ауг. м. 2. *Pes excavatus*, перонеальное недоразвитие стопы (2/3), короткие *gastrocnemii*, выступ. sternum. 3. Резкий *excavatus*, перонеальное недор. (3/4), утолщ. п. ауг. м., раздвоен кончик языка. 4. *Excavatus*, пер. недоразв. (3/4), утолщ. п. а. м. 5. Перон. недор. (3/4), расх. rect. epic., вдавление sterni, кифоз, утолщ. п. ауг. м.

<sup>1</sup> Частые пропуски поколения при доминантном характере наследственной передачи, равно как и трудность диагностировать очень слабо развитые случаи, заставляют думать, что число „микрогенотипов“ еще больше, чем число „микрофенотипов“. Мы не должны были бы поэтому говорить: „генотип ретракции lig. nuchae встречается в 40,5%“, а следовало бы говорить: „генотип ретракции lig. nuchae встречается по крайней мере в 40,5%“.

щих никакого намека ни на *planus*, ни на *excavatus*, не обнаруживающих никаких признаков синдактилии и обладающих нормальной длиной и формой пальцев, оказалось всего 7,8%.

Какую бы мы ни взяли семью из совершенно здорового населения, всюду мы найдем массу этих микроаномалий, рассеянных в самых разнообразных комбинациях и накладывающих на каждую семью свой своеобразный отпечаток. Прилагаемый рисунок (см. рис. 10) лучше всего иллюстрирует это положение.

Другой, не менее важный вывод, — это обнаружение того замечательного факта, что громадное большинство рассмотренных выше мелких аномалий наследуется, повидимому, в пестрой калейдоскопичности, без выраженной связи друг с другом, как бы вполне независимо одна от другой. Надо признать, что этот вывод в известной степени как бы стоит в противоречии с распространенными точками зрения, согласно которым существуют некоторые особые наследственные конституции вроде „дизрафической конституции“ Бремера, обладающие весьма сложным выражением, иначе говоря, существуют некоторые особые диспластические генотипы с весьма распространенным плейотропным действием, — синдактилия, длинные руки, камптодактилия, *pes excavatus*, *spina bifida*, вогнутое *sternum*, асимметрия грудных желез и т. д. — все это различные проявления одной и той же основной наследственной структуры. Следовало бы, казалось, ожидать, что все эти признаки особенно часто встречаются совместно. Однако, этого, как правило, нет.

Возьмем для примера отношение синдактилии к аномальной стопе или к аномальной длине пальцев. Мы в праве были бы, при допущении независимого расщепления всех этих задатков, найти среди исследованных синдактиликов людей с нормальной стопой — 24, плоскостопных — 3, людей с полкой стопой — 10; нашли же: первых — 22, вторых — 6, а третьих — 9, т. е. величины, весьма близкие к ожидаемым. Синдактиликов с отставанием перонеального края стопы мы ожидали бы встретить 27 против 12 с нормальной длиной пальцев, нашли же первых 25, вторых — 14. Стало быть, неизбежно признать, что эти микроаномалии не стоят друг с другом в какой-нибудь прочной коррелятивной связи.

Точно так же не связаны друг с другом тот или иной тип кисти и та или иная форма пальцев: среди пробандов с радиальной кистью было людей с аномальными пальцами — 32,4% (в общей популяции —  $38,1 \pm 2,5\%$ ). Также мало связаны тип кисти и форма стопы: среди радиальных пробандов мы ожидали бы встретить субъектов с плоской стопой — 3,7, нашли же их 2. Была также подсчитана возможная связь ямочки на подбородке с искривлениями позвоночника. Оказалось, что из 33 пробандов с выраженной ямочкой на подбородке было субъектов с кифозом — 3, со сколиозом — 1, с кифосколиозом — 0 (ожидаемые числа: 3,43 — 1,06 — 0,19). Точно так же короткость *gastrocnemiorum* оказалась не стоящей в связи ни с формой стопы, ни с длиной и формой пальцев. Даже между аномалиями позвоночника и превалированием размаха рук над ростом не удалось установить положительной корреляции.

Лишь в отношении небольшого числа признаков несколько наметились такие корреляции. Так, часто идут совместно радиальное строение кисти и перонеальное отставание стопы: радиальные пробанды обнаружили нормальную длину пальцев в 17,2%, перонеальную задержку — в  $82 \pm 6,3\%$  (в среднем населении —  $69,3 \pm 2,4$ ). Далее удалось установить корреляцию между утолщением *lig. nuchae* и утолщением *n. auricularis magni*:<sup>1</sup> пробанды с коротким *lig. nuchae* дали в 83% утолщение нерва, в то время как в среднем населении признак этот встречается с частотой  $40,5 \pm 2,5\%$ . Эта корреляция является значительно более доказательной: пробанды с нормальным *n. auricularis magnus* дали укорочение *lig. nuchae* в  $17,3 \pm 3,3\%$ , в то время как пробанды с прощупываемым нервом дали укорочение *lig. nuchae* в  $51,9 \pm 3,3\%$ ; здесь средняя ошибка разности =  $\pm 4,6\%$ , тройная =  $\pm 13,8$ ; различие обеих групп выходит, таким образом, далеко за пределы возможной случайности. И, наконец, удалось установить некоторую корреляцию между формой стопы и отставанием ее перонеального края: именно, в то время как в средней популяции перонеальное отставание встречалось в  $69,3 \pm 2,4\%$ , у пробандов с нормальной стопой эта величина достигает всего  $64,1 \pm 3,1\%$ , у пробандов

---

<sup>1</sup> Вспоминается „фиброзная конституция“ Крылова; ср. относящиеся, может быть, сюда же обобщения Богомольца („Введение в учение о конституциях и диатезах“, Москва, 1926).

с плоской стопой —  $67,5 \pm 7,5\%$ , а у пробандов с pes excavatus достигает  $81,5 \pm 4,1\%$ . Разница между этой последней величиною и числом, характеризующим людей с нормальным сводом стопы равна  $17,4\%$ ; она помещается, таким образом, за пределами тройной средней ошибки разности ( $\pm 5,1 \cdot 3 = \pm 15,3$ ).

Это — те корреляции, которые пока удалось наметить в порядке просмотра ориентировочного материала. Очень вероятно, что более тщательное изучение этого вопроса, как он того заслуживает, вскроет здесь новые корреляции и закономерности. Пока же получается не столько точное доказательство, сколько скорее общее впечатление чрезвычайно большой нестроты и независимости, с которой расщепляются при наследственной передаче все эти задатки. Интересно, что те корреляции, которые пока были намечены, касались либо того же органа (стопа, шея), либо того же скелетного типа (ульнарная сторона кисти — перонеальная сторона стопы), либо того же типа конституции (утолщение нерва — ретракции). Эта „логичность“ корреляций не позволяет нам думать, чтобы мы имели здесь дело с группами сцепления. Скорее, здесь следовало бы думать о своеобразном плейотропизме изучаемых генотипов.

Говоря об этих мелких диспластических симптомах, я все время предпочитаю говорить о „микрorgenотипах“, а не о „микромутациях“. Это потому, что у нас нет еще никаких оснований предполагать, чтобы за этими мелкими, случайно выделенными и часто весьма расплывчатыми признаками скрывались как раз соответствующие им гены. В отношении разве самого небольшого числа этих признаков, каковы, например, ямочка на подбородке или радиальная кисть, мы в праве, пожалуй, высказать такое предположение. Все остальные признаки построены очевидно, гораздо сложнее: они (как, например, кампто- или клинодактилия, или перонеальное недоразвитие стопы) и сами распадаются на еще более мелкие группы, очень вариабельны в своей интенсивности, часто, повидимому, тормозятся в своем проявлении, сплошь и рядом не позволяют нам усмотреть определенной правильности их наследственной передачи; кроме того, они и сами могут быть генетически неоднородны: так, найденные нами синдактилии очевидно относятся за счет каких-то аутосомных особенностей, между тем как в литературе известны



и синдактилии с локализацией в V-хромосоме.<sup>1</sup> Будучи часто признаками минимальной выраженности и количественно значительно варьируя, все они распознаются в их слабых степенях лишь очень условно, вот почему и цифры, приведенные выше, носят характер лишь грубой ориентировки и, разумеется, совершенно не пригодны для менделистического анализа. Надо все же думать, что большинство изучаемых признаков является не более, чем количественной вариацией нормы. По своей генетической структуре большинство из них, вероятно, не менее полимерны, чем рост или пигментация покровов.

Как общий вывод из всего этого, мы должны сказать, что в здоровом населении свободно менделирует множество наследственных факторов, равнодействующим выражением которых являются те или другие мелкие аномалии строения, причем мы часто встречаем здесь, так сказать, физиологические аналоги симптомов, известных нам в наследственной невропатологии в значительно более мощном развитии. Мы еще не в праве говорить здесь об отдельных генах, гесп. мутациях. Однако, заведомо генотипическое происхождение всех этих мелких аномалий вполне оправдывает отнесение их к определенным генотипам. Эти особенные генотипические структуры мы условились обозначать как „микрогенотипы“, понимая под этим наследственно-обусловленные состояния очень небольших отклонений от среднего типа, большей частью вполне безвредные для их носителей и поэтому не уничтожаемые отбором. Есть основания думать, что большинство этих микрогенотипов определяется доминантными генами, причем здесь весьма вероятно действие множественных, а может быть и однозначных факторов. Наслед-

---

<sup>1</sup> Пока еще совершенно гипотетической была бы попытка связать с нашими микрогенотипами сходные с ними, более развитые, „моносимптоматические“ формы, когда аналогичный признак, значительно усиленный в своем выражении, правильно передается через ряд генераций. Таковы наследственный птоз, наследственный нистагм, наследственное дрожание, резкие аномалии формы пальцев („скрюченные пальцы“) и т. п. Есть ли это особые мутации? Или, может быть, сцепленные усилители? — На эти вопросы смогут ответить лишь будущие исследования.

ственный характер этих состояний не позволяет конечно, трактовать их в качестве паравариаций.

Такой вывод для нашей теории о сущности полиморфизма клинических форм является существенно важным. Здесь, в царстве этих микрогенотипов, мы, как в уменьшенном зеркале, снова встречаем все те же кифозы, сколиозы, плоские или Фридрейховские стопы, утолщения периферических нервов, эпиканты, птозы, ретракции и т. д., столь свойственные симптоматологии гередитарных невродистрофий, и, допустив, что основные наши абиотрофические гены связаны с массой этих микрогенотипов характерным для каждой формы плейотропно-усиливающим действием, мы сможем гораздо яснее себе представить, почему одна и та же основная клиническая форма в разных случаях выражается по разному; почему эти особенности клинической картины могут быть свойственны определенным семьям; почему, наконец, невыраженные и рудиментарные случаи различного происхождения могут быть столь похожими друг на друга. Здесь, таким образом, дается возможность понять интимный механизм этого полиморфизма, по крайней мере в качестве частного случая. Как мы увидим ниже, попытка применить эти точки зрения к клинико-генетическому анализу вполне удовлетворительно может объяснить нам особенности отдельных случаев.

При таком рассуждении мы не должны, конечно, ограничиться рассмотрением признаков, приведенных выше. Нами до сих пор были взяты, лишь в виде случайного примера, признаки, изучение которых имеет специальное значение для выяснения генетики фридрейховской атаксии, гипертрофического неврита и амиотрофии Шарко-Мари. Но мы в той же мере должны думать о микрогенотипах не только морфологических, но и физиологических: о микрогенотипах мышечной неустойчивости, „физиологического“ дрожания, „физиологического“ нистагма, тех или других особенностей моторики, какovy, например, речь или содружественные движения, тех или других вариантов трофики, чувствительности, рефлексов и т. д. Здесь перед нами открываются обширные и еще не исследованные области.

Если наличность в данной семье тех или других микрогенотипов определяет собою в значительной степени то или дру-

гое выражение присоединяющегося абитрофического гена, то естественно допустить и обратные отношения: случайное отсутствие тех или других особенностей в микрогенотипе больного субъекта может объяснить нам отсутствие у него какого-либо даже характерного признака болезни. Я приведу дальше примеры таких сочетаний. И, наконец, не исключается возможность того, что таким же образом может быть объяснена различная в разных случаях интенсивность или экстенсивность абитрофического процесса, вплоть до возможности объяснения таких случаев, когда абитрофический процесс при наличии соответствующего гена и вообще почему-то не развивается, как это нередко имеет место в рудиментарных случаях, характеризующих некоторые доминантные семьи. Однако, эти последние соображения есть лишь отдаленные перспективы возможных будущих открытий. Пока мы еще не располагаем в этом отношении никакими убедительными данными.

## § 18. Приложение теории к генетическому анализу

Изложенные выше теоретические построения в высшей степени важны при генетическом анализе, как чисто генеалогическом, так и статистическом.

Прежде всего из наших построений неизбежно вытекает положение о том, что не всякий здоровый член семьи, несущий в миниатюре тот самый признак, который в резкой степени характеризует болезнь пробанда, должен быть *eo ipso* рассматриваем как несущий в заторможенной гесп. гетерозиготной форме ген основной болезни. Вполне возможно, что такой аномальный член семьи есть лишь представитель соответствующего микрогенотипа, не имеющий к изучаемому болезненному гену никакого отношения. Значительно усложняется и затрудняется, конечно, диагностика этих невыраженных форм. Если мы теперь найдем родственника фридрейховского больного, у которого, при остальных нормальных функциях нервной системы, окажется изолированный *res excavatus*, или изолированный нистагм, или изолированный птоз, мы, даже при наличии того, что пробанд в этой семье будет характеризоваться как раз резким *res excavatus*, резким нистаг-

мом и выраженным птозом, ни в коем случае не сможем механически зачислить такого здорового члена семьи в число гетерозиготов по гену ффридриховской атаксии, — что мы, конечно, всегда делали до сих пор. В каждой семье мы сможем найти среди родственников больного как рудиментарные гесп. гетерозиготные формы, так и носителей соответственных микрогенотипов, так и таких, у которых нет ни основного болезненного гена, ни соответственных микрогенотипов. При этом надо иметь в виду, что если мы имеем дело с очень плеiotропным геном, то сходство с его действием могут обнаружить многие разнообразные микрогенотипы, так что в этих условиях легко могут получиться такие комбинации, когда число членов семьи, не имеющих никакого отношения ни к основному болезненному гену, ни к сходным микрогенотипам, будет все уменьшаться вплоть до той возможности, что мы таких здоровых членов семьи, не несущих симптомов, несколько напоминающих болезнь пробанда, и не найдем вовсе.

Все это, конечно, совершенно перестраивает наши привычные приемы при генеалогическом анализе семьи.

Далее, весьма существенны те поправки, которые мы должны будем вносить в наши медико-евгенические советы в пораженной семье. Я постоянно проводил мысль о том, что медико-евгенические советы в семьях с рецессивной аномалией должны базироваться не на кровном родстве родителей, а на диагностике гетерозиготов (16). Я стою на этой точке зрения и сейчас. Однако вопрос неожиданно усложняется, поскольку сама диагностика гетерозиготов оказывается гораздо более сложной, чем мы это думали раньше. Необходимость дальнейшего и более точного изучения этого вопроса имеет, таким образом, весьма большое прикладное значение.

Не в меньшей степени изменится наше положение и при цифровом, менделистическом анализе форм. В зависимости от того, причислим ли мы или нет этих микроаномалов к носителям основного болезненного задатка, мы получим совершенно разные пропорции. На нижеприводимых примерах я покажу, до какой громадной степени может доходить это расхождение.

## § 19. Иллюстрации и доказательства

Я хочу представить теперь несколько иллюстраций и доказательств теории. Первых, естественно, пока еще больше, чем вторых. Однако, чем больше мы приводим иллюстраций, тем больше превращаются они уже в настоящие доказательства. К сожалению только, черпать примеры из прежних своих наблюдений или из литературы по этому вопросу не представляется возможным: только специально собранные родословные, учитывающие изложенные выше возможности, приобретают здесь ценность.

Дизрафические симптомы и дизрафическая конституция

Одной из хороших иллюстраций к разбираемым вопросам является столь интенсивно изучаемая за последнее время наследственность при сирингомиелии. Сирингомиелия не есть, конечно, абiotрофический процесс, и мы еще не знаем, каковы те ближайшие признаки, которые приводят здесь к развитию blastomatозного роста. Однако, этот status dysgraphicus, который лежит в основе сирингомиелии, заведомо является генотипическим образованием. Он характеризуется, между прочим, двумя особенностями, как и многие наши абiotрофические гены: чрезвычайно высоким плейотропизмом и весьма малой специфичностью развивающихся, таким образом, признаков. Когда Бремер опубликовал первые свои родословные, сразу показалась, однако, странной найденная им совершенно исключительная насыщенность здоровых членов семьи малыми дизрафическими симптомами. Казалось, здесь совершенно отсутствует какое-нибудь менделеевское расщепление. Бремер среди 17 здоровых братьев-сестер сирингомиеликов не нашел ни одного, у которого отсутствовали бы дизрафические признаки. Я писал по этому поводу в 1932 г.: „Эти отношения заставляют нас быть очень осторожными в оценке полученных результатов, так как не исключена возможность слишком широкой трактовки дизрафических компонентов“.

Что Бремер, однако, не ошибался, явствует из весьма подробного исследования сирингомиелических семей, проведенного Духовниковой и Крышовой. Ими были исследованы 54 пробанда и 288 их родственников (23). Указанные Бремером признаки действительно встречались у самих больных гораздо чаще, чем в населении. Так, деформации позвоночника найдены были при сирингомиелии в 88,8% (в среднем населении — в  $14,2 \pm 1,9\%$ ), деформации грудины — в 68,5% ( $29,1 \pm 2,2\%$ ), превалирование размаха рук над ростом — в 81,4% ( $40,9 \pm 3,2\%$ ), асимметрия грудных желез — в 25,9% ( $5,4 \pm 1,2\%$ ), добавочные соски — в 38,8% ( $9,3 \pm 1,4\%$ ), радиальное строение кисти — в 24% ( $10,3 \pm 1,3\%$ ), короткость m. gastrocnemii — в 55,5% ( $17,9 \pm 2,4\%$ ). Наоборот, частота аномалий пальцев рук и ног оказалась находящейся внутри границы тройной средней ошибки процента, характеризующего нормальное население, а частота утолщения n. auriculis magni — очень близкой к верхней границе ошибки. При сравнении частоты этих симптомов у самих больных с той, которая найдена была у их родственников, можно было довольно ясно представить себе степень, с которой тот или другой симптом характеризует болезненную форму. При этом выяснилась и особая роль признаков, специ-

ально характеризующих аномалии по средней линии тела. Так, вертикальная складка между бровями найдена была у пробандов в 14,8%, а у родственников — в 4,9%; раздвоенный кончик языка у пробандов — 12,9%, у родственников — 6,5%; раздвоение нижней губы у пробандов — 11,1%, у родственников — 7,6%; раздвоение нёба у пробандов — 20,3%, у родственников — 5,2%; ямочка на подбородке у пробандов — 35,2%, у родственников — 30,5%; в отношении других аналогичных признаков получились менее убедительные данные. Кроме того, интимное отношение этих признаков к дизрафическому состоянию подтверждается тем, что густота некоторых из них ясно убывает по мере удаления родственников от большого пробанда.

И, однако, несмотря на то, что из этого исследования совершенно убедительно вытекает установка определенного отношения большинства изученных признаков к дизрафическому status'у, все же и семьи, изученные Духовниковой и Крышовой, так же, как и семьи Бремера, отличались совершенно непонятным насыщением здоровых членов семьи этими мелкими аномалиями. Здесь, за исключением малых детей, почти не было людей, свободных от той или иной аномалии из „дизрафического круга“. Приводимые несколько родословных прекрасно иллюстрируют это положение (см. рис. 11—12). Остальные собранные авторами родословные мало отличаются от этих примеров.

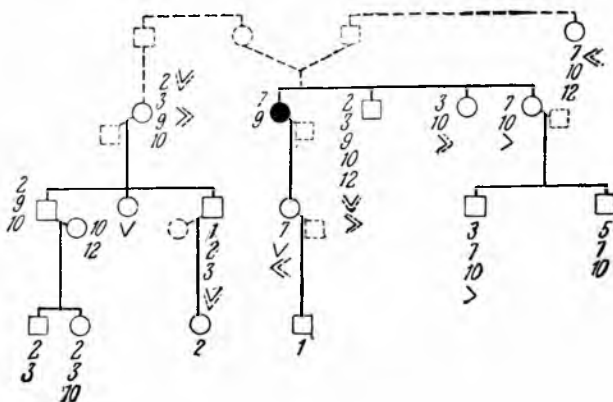


Рис. 11. Семья „3“. На этом рисунке, равно как и на следующем (заимствованы из работы Духовниковой и Крышовой) приняты следующие условные обозначения: 1 — поперечная складка между бровями; 2 — раздвоенный подбородок; 3 — раздвоение кончика языка; 4 — раздвоение нижней губы; 5 — раздвоение кончика носа; 6 — раздвоение нёба; 7 — расхождение lineae albae; 8 — грыжи; 9 — кифосколиоз; 10 — аномалии sterni; 11 — асимметрия грудных желез; 12 — добавочные соски; V — диссоциированные анестезии; √ — расстройства трофики; > — повышение коленных рефлексов; > — повышение Ахилловых рефлексов; < — понижение коленных рефлексов; < — понижение Ахилловых рефлексов.

Лично не исследованные члены семьи показаны на этих схемах пунктиром.

Объясняются эти странные отношения вероятнее всего аналогично тому, как выше мы предлагали трактовать наличие в семье микрогенотипов, сходных с основной болезненной формой:

не потому эти микрогенотипы находятся в семье, что они сходны с симптомами развитой формы, а сходны развитые формы с микрогенотипами потому, что эти последние находятся в семье. Так точно и здесь генетически ближе еще не изученный генотип дизрафической конституции обладает, очевидно, избирательно-усиливающим действием в отношении массы отдельных мелких диспластических признаков. Начните их искать — вы их найдете

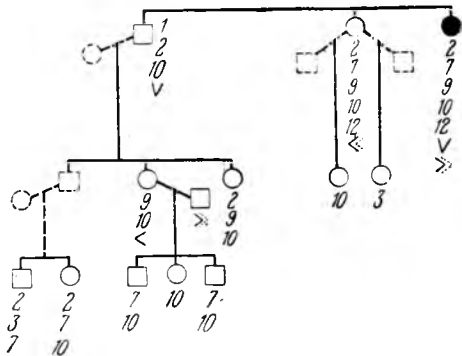


Рис. 12. Семья „П.“ (набл. Духовниковой — Крышовой).

чуть не у каждого человека. Сами по себе они, повидимому, никакого отношения к генотипу дизрафии не имеют. Но если в семье передается дизрафический генотип, он, так сказать, „мобилизует“ все эти мелкие аномалии и, усиливая гесп. растормаживая их, строит из них свою пеструю клиническую картину. Вот почему один status dysgraphicus не похож на другой, и каждая семья характеризуется ей свойственным типом. Следовало бы, таким образом, среди аномальных индивидуумов, окружающих сирингомиелика, также научиться отличать представителей этих различных типов. Задача оказывается более трудной, чем это могло бы показаться с самого начала. Однако, как раз на этом примере особенно очевидным делается тот тупик, в который завел бы нас генеалогический анализ без предлагаемой нами поправки.

Однако, конечно, не на примере бластоматозов должны мы базировать фактическое обоснование наших построений, а главным материалом должны здесь служить чистые абнотрофические формы. Ниже я и даю анализ 5 относящихся сюда семей с спастической параплегией Штрюмпеля, с амиотрофией Шарко-Мари и с болезнью Фридрейха. Читатель увидит на этих примерах, как практически отражаются выведенные нами выше теоретические построения на конкретной трактовке отдельных семейных наблюдений.

## § 20. Доминантная спастическая параплегия в семье с микрогенотипом полой стопы

В 1932 г. в нервную клинику Гос. института для усовершенствования врачей поступила больная Шифра Жив-ская, с жалобами на постепенно прогрессировавшее расстройство походки,

имеющееся у нее в качестве семейного заболевания. Генеалогический анализ (см. рис. 13) показывает, что болезнь передается в этой семье через 4 поколения, отвечая довольно ясно простому аутосомно-доминантному типу. Члены семьи хорошо осведомлены

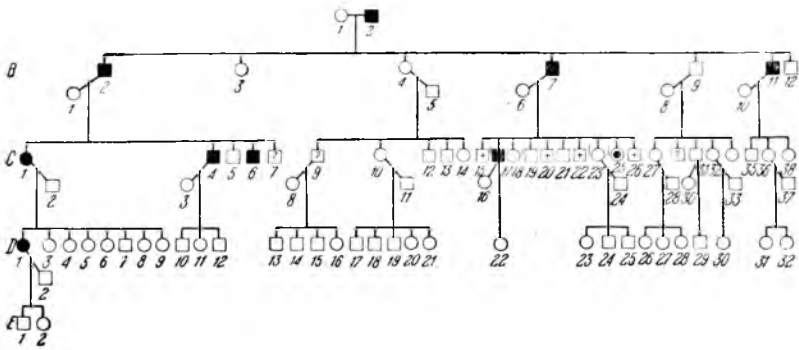


Рис. 13. Семья Жив-ских с спастической паралиггией, Восклицательным знаком на этой и на следующих схемах изображены исследованные лично.

о своей семейной болезни и уверенно указывают, кто из родственников болел и кто остался здоровым. Больной предок А2 происходил из Звенигородки б. Киевской губ. Дальше в прошлое семейный анализ не проникает. Семья чисто еврейская.

Нашей больной (С 25 на схеме) 28 лет. Она ходит плохо с детства. Болей в ногах никогда не было. Руки свои считает здоровыми.

Больная не замужем. Служит продавщицей. Болела гриппом. Последнее время жалуется на общую нервность, головные боли, головокружения; несколько раз бывали обмороки.

При исследовании ее найдено следующее:

Нет никаких изменений со стороны черепных нервов и нервной системы верхних конечностей.

Со стороны нижних конечностей отмечается резко выраженная гипертония при сравнительно очень слабо выраженном парезе. Коленные рефлексы равномерно усилены. С обеих сторон — клонус стоп и с. Бабинского. С обеих сторон — резкий *res excavatus* и ретракция Ахилловых сухожилий. Резко выраженная спастическая походка. Чувствительность изменений не представляет. Рентгеновский снимок С<sup>7</sup> и L<sup>5</sup> — S<sup>1</sup> обнаружил нормальную картину. Сфинктеры функционируют нормально.

Кроме органического заболевания, больная обнаруживает выраженные явления эмотивно-лабильной конституции, Раздражительна, часто плачет. Головокружения. В *faeces* — яички *ascaris lumbricoides* и *botriocerphalus latus*, — проведена была соответствующая терапия. После проведенных в клинике физиотерапевтических процедур выписалась с некоторым субъективным улучшением.



Мы получили следующие данные о семье больной:

A2, мельник, тяжело болел, последние годы мог ходить только на костылях.

B2 считался в семье „легким случаем“, ходил с палкой; все его больные дети обнаруживали также необычно-легкое течение болезни.

B3 в Америке; теперешнее состояние здоровья неизвестно. В 40-летнем возрасте походка была еще нормальной.

B7 (отец пробанда) „тяжело“ болел, ходил очень плохо, с трудом передвигался по комнате при помощи двух палок; руки, речь, глотание были в порядке до самой смерти (умер 68 лет). За 6 лет до смерти перенес, повидимому, периферический паралич лицевого нерва.

B11 — легкий случай. Умер в пожилом возрасте.

B12 — умер в 30-летнем возрасте от туберкулеза. Походка была нормальной.

C1, C4, C6 — легкие случаи. C6 ходил, чуть „прихрамывая“.

C7 — в Америке; здоровье его неизвестно.

Здоровье C9 неизвестно. C10 — C14 здоровы.

В поколении самого пробанда имелось двое „больных“ (C17 и C25) и 4 „здоровых“; кроме того четверо умерло в детстве. C18, бывшая по словам ее братьев-сестер, здоровой, умерла в возрасте 32 лет от холеры, а C21, также здоровый, был убит на войне в возрасте 24-х лет. Больной брат C17 и двое здоровых: брат C19 и сестра C23 (т. е. все оставшиеся в живых представители этого поколения) были нами исследованы лично.

Григорий Жив-ский (C17) 46 лет. Считает себя определенно больным с 28 лет, но думает, что постепенно болезнь начиналась и раньше, хотя он и отслужил полностью свой срок военной службы. Походка делается постепенно все хуже. На боли в ногах не жалуется. Теперь он инвалид, работает в артели, но ходит по несколько километров в день довольно свободно.

При исследовании найдено:

Спастический паразет нижних конечностей, несколько менее резко выраженный, чем у больной сестры. Коленные и Ахилловы рефлексы усилены, с обеих сторон получаются клонусы стоп. С. Бабинского отсутствует, но есть сгибательные пальцевые рефлексы (Россолоимо и Жуковского). Сила мышц нижних конечностей сохранена довольно хорошо, tonus мышц также не повышен сколько-нибудь резко. Походка носит несколько спастический характер. Чувствительность, сфинктеры без изменений. Со стороны черепных нервов и верхних конечностей изменений также не найдено. С обеих сторон резко выражен pes excavatus. 1—5 пальцы в положении griffe.

Борис Жив-ский (С19) 42 лет, считает себя здоровым. Болел тифом, ангинами, перенес гесцигенс, все это — без осложнений со стороны нижних конечностей. Ранен на войне в 1915 г.: ампутирована правая рука.

При исследовании: нет никаких изменений ни со стороны черепных нервов, ни со стороны левой верхней конечности, ни со стороны нижних конечностей. Походка нормальна. Дрожаний нет. Коленные рефлексы нормальны (не повышены), Ахилловы — также, патологических рефлексов нет. Единственное, что обращает на себя внимание при осмотре больного, это — несколько сильнее обычного подчеркнутый свод стопы и несколько намеченный гриф ф 2—5 пальцев.

Ревекка (С23) 32 лет. Очень нервна, раздражительна, жалуется на сердцебиения, головные боли. Больших болезней не переносила. Иногда испытывает боли в области правого n. ischiadicus.

При исследовании: нет никаких изменений со стороны черепных нервов и нервной системы верхних и нижних конечностей. Коленные и Ахилловы рефлексы в пределах нормы (во всяком случае не повышены), патологических рефлексов нет. Походка нормальна. Дрожаний нет. Форма стоп совершенно нормальна, однако все же намечен совершенно такой же гриф ф 2—5 пальцев, как у ее брата. Диагноз — *hysteria*.

С29 — в Америке, состояние здоровья неизвестно.

D1 — 35 лет, „немножко хромает“.

D4 — здоровье неизвестно.

Младшему представителю этого поколения (D8) — 16 лет.

D9 — умерла в детстве.

D12 — 10 лет.

D16 — 23 лет.

D20 — больна какой-то нервной болезнью, будто бы „после простуды“, „стянуло“ руки и ноги, но это, во всяком случае, по словам наших больных, было не их, хорошо им известное семейное заболевание, а какая-то другая болезнь, от которой она и погибла в возрасте 10 лет.

D21 — 12 лет.

D22 — 9 лет.

D23, D24, D25 — 9, 8 и 1 года.

D28 — 12 лет.

D29 — 4 лет

D30 — 6 лет.

D31, D32 — 5 и 3 лет.

E1, E2 — здоровье неизвестно.

Итак, идентичное заболевание прослеживается через 4 поколения. Всего зарегистрировано 10 заведомо больных, из них 3 женщины и 7 мужчин. Среди потомков A1 × A2 было 2 больных и 4 здоровых; среди потомков B1 × B2 — 3 больных и

1 здоровый; среди потомков  $V_6 \times V_7$  — 2 больных и 4 здоровых; среди потомков  $V_{10} \times V_{11}$  — 3 здоровых. Представители поколения D еще слишком молоды, чтобы их можно было брать на учет. Таким образом, в этих 4 группах братьев-сестер было всего больных 8 и здоровых 12. Здоровые члены семьи имели в дальнейшем всегда здоровое потомство. Очевидно, мы имеем перед собою прекрасный пример аутосомно-доминантной и притом моногибридной наследственности. 8 больных и 12 здоровых братьев-сестер представляет собою вполне допустимое отклонение от ожидаемых  $10 \pm 2,25$ .

Все затруднение сводится здесь к вопросу о том, как трактовать генерацию  $S_{15} - S_{26}$ ? Из этого поколения живы четверо. Двое из них (брат и сестра) заведомо больны, у обоих очень типичная Штрюмпелевская спастическая параплегия без расстройств со стороны черепных нервов, со стороны верхних конечностей и со стороны чувствительности, причем у обоих болезнь осложнена одним мало обычным симптомом — типической фридрейховской стопой. Двое других (брат и сестра) не обнаруживают при исследовании никакого намека на спастические явления, но оба представляют чуть намеченные элементы фридрейховской деформации: у обоих слегка намечен грифф 2—5 пальцев, а у одного, кроме того, чуть намечен „высокий свод стопы“. Интенсивность этих последних симптомов, впрочем, не превышает той, которая иногда встречалась нам при обследовании здоровой популяции.

Следуя обычному ходу рассуждения, мы должны были бы, исходя из того, что у этих „здоровых“ найден был в рудиментарном виде тот самый симптом, который в развитой форме характеризует здесь случаи болезни, рассматривать их как ослабленные или рудиментарные формы заболевания. Доминантный ген спастической параплегии должен был бы в таком случае иметься у всех 4 исследованных братьев-сестер.

Однако, мы предпочитаем теперь иной ход рассуждения: в поколении  $S_{15} - S_{26}$  семьи Жив-ских очевидно встречается один из хорошо известных нам микрогенотипов. Это есть та самая „полая стопа“, подчас с более или менее слабо выраженным гриффом ножных пальцев, которая столь часто встречается в населении. Признак должно быть имелся у всех 4 братьев-сестер. Двое из них получили доминантный ген Штрюм-

пелевской параплегии. Именно потому, что этот ген в данном случае менделировал в семье с микрогенотипом полной стопы, болезнь принимала здесь своеобразный вид, резко мобилизуя микроаномалию и давая развитие настоящей стопы Фридрейха. Двое здоровых являются с такой точки зрения совершенно свободными от основного болезненного гена.

Это есть, таким образом, предположение, которое на данном примере нельзя еще ни доказать, ни опровергнуть. Обе возможности прекрасно укладываются в ожидаемые числовые отношения.

**§ 21. Анализ семьи Буг-вых (амиотрофия Шарко-Мари с явлениями гипертрофического неврита из семьи с соответствующими микрогенотипами, — пример комбинированного генеалогического анализа)**

Но если анализ семьи Жив-ских показывает нам возможность двух приблизительно равноценных трактовок, то анализ семьи Буг-вых включает в себе уже определенные данные, заставляющие предпочитать именно трактовку, основанную на нашей теории.

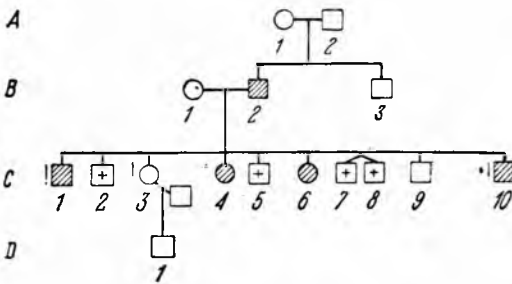


Рис. 14. Семья Буг-вых (амиотрофия Шарко-Мари).

Это — чисто русская семья, в которой больной предок происходил из крестьян Б.Рязанской губ. Болезнь прослеживается всего в 2-х поколениях (см. рис. 14), дальше семейный анализ теряется. Первоначальным пробандом была С4. Она сообщила вначале, что так же болела только ее сестра.

Лишь потом выяснилось, что аналогичной болезнью страдал отец и страдает младший брат. Старший брат оказался больным при осмотре. Таким образом, в конце концов было обнаружено в 2 поколениях 5 больных, из них 2 женщины и 3 мужчин.

О здоровье А1 и А2 известно мало. А1 жива, ей 70 лет, говорят, что стопы у нее нормальны. Об А2 сведений вообще почти никаких нет.

В1 умерла 42 лет от порока сердца, на ноги никогда не жаловалась. Имела карие радужки и темные волосы.

В2 умер 43 лет в психиатрической больнице. Он был блондин со светлыми глазами, человек очень нервный, пил, служил управляющим домом. Походка была у него плохая; когда бегал, высоко подымал колени; руки изменены не были. Когда он заболел, неизвестно. Во всяком случае, болезнь не помешала ему быть на военной службе, от которой он освободился только по годам. Страдал дрожанием рук. За 15 лет до смерти он заразился сифилисом и заразил свою жену. Когда он заболел психически (прогрессивный паралич?), всем детям было сделано исследование крови. РВ оказалась у всех отрицательной, кроме самого младшего, Виктора, который после этого начал лечиться. Заразился отец сифилисом, повидимому, между рождением С4 и С5. Независимость семейной болезни от сифилиса, — если бы это нужно было еще доказывать, — подтверждается, между прочим, тем, что во время заболевания отца сифилисом его старшему сыну было уже 9 лет, и он уже обнаруживал изменение походки.

В3 — 42 лет, повидимому, здоров.

Весь интерес данной семьи сосредоточивается в поколении самого пробанда.

Об этом поколении имеются следующие сведения:

Александр (С1) 29 лет. Случай очень легкого развития болезни.

Неправильная походка имеется у него „с детства“; она похожа на походку отца, но выражена не так сильно. Болей ни в руках ни в ногах нет. Руки свои считает нормальными. Расстройство подвижности ног и походки, по мнению больного, не прогрессирует. Кроме того, с самого детства у него имеется дрожание обеих рук. Особенно нервным себя не считает. Головные боли бывают редко.

Особых болезней не переносил до 26 лет, когда у него был обнаружен туберкулез легких, по поводу которого ему был наложен пневмоторакс, сначала справа, а затем и слева. В настоящее время легочный процесс относительно компенсирован, вес не падает. Два года тому назад, после усиленной ходьбы, стала распухать и болеть правая стопа. Думали о костном туберкулезе, однако, рентгеновское исследование этого не подтвердило.

Это невысокого роста астеник, шатен, с серыми радужками. Черты лица угловато-подчеркнутые. Лицом „похож на отца“. Зубы стоят редко. Общее похудание.

Со стороны черепных нервов отмечается только небольшая центрального типа слабость правого п. *facialis* и отсутствие *masseter*-рефлекса. Зрачки и все остальные черепные нервы без изменений.

Прощупывается, но не особенно резко, *lig. nuchae*.

*N. auricularis magnus* и — меньше — *n. cutaneus colli* с обеих сторон прощупываются и видимы глазом, меньше, чем у Виктора, приблизительно так же, как у Марии.

Чуть вдавлено *sternum*.

Позвоночник прямой.

Со стороны верхних конечностей:

Все 3 рефлекса отсутствуют на обеих сторонах. Резко выдается голвка *ulnae*, справа больше, чем слева. Пальцы нормальной формы: ни клинодактилии, ни ретракций, ни гипотонии нет. Несколько запала область *m. adductoris pollicis* с обеих сторон. Обе кисти ульнарные. Резко укорочены мышечные тела обоих *m. bicipites*. Имеется ясный парез экстензоров обеих кистей. Другие мышечные группы сильны. *N. radiales* очень толсты, не болезненны, но механическое раздражение их вызывает ощущение в соответствующих участках периферии. Чувствительность на верхних конечностях не изменена. Праворук.

Имеется мелкое дрожание рук. Большой считает, что унаследовал его от отца, только у отца руки дрожали сильнее.

Со стороны нижних конечностей:

Очень неглубокий, но несомненный парез экстензоров обеих стоп, настолько слабый, что больной даже может стоять на пятках; абдукторы, аддукторы и флексоры стоп сохранили свою силу. Коленные и Ахилловы рефлексы отсутствуют. Патологических пирамидных рефлексов нет. С обеих сторон имеется не особенно резкий *res excavatus* с небольшим гриффом 2—5 пальцев. Ретракции Ахилловых сухожилий нет. Дуга, соединяющая верхушки пальцев, дважды и резко обрывается: между 1-м и 2-м и между 4-м и 5-м пальцами. Синдактилии нет. Тела *m. gastrocnemiorum* не укорочены. Поверхностная чувствительность притуплена к дистальным отделам (приблизительно до середины голени). *N. peronei* толсты, не болезненны, механическое их раздражение не вызывает иррадиации ощущения к периферии.

Холодового пареза нет. Фибриллярных подергиваний нет.

Координация нормальна. *S. Ромберга* отсутствует.

*C2* — умер маленьким.

**Агриппина (СЗ) 24 лет, здорова.**

Из прежних болезней отмечает только перенесенные в детстве воспаленные легкие и корь; несколько лет, как у нее находят „перибронхит“. Она состоит на учете в тубдиспансере. Никогда не болели ни руки, ни ноги. Жалуются на дрожание рук, раздражительность, нервность.

Шатенка, темнокарие радужки, астеническое строение тела, астенический тип длинного худого лица, с торчащими (как у старшего брата) углами нижней челюсти. Зубы стоят редко. Лицом похожа на брата Александра.

Никаких изменений со стороны черепных нервов.

*N. auricularis magnus* чуть виден с обеих сторон; *n. cutaneus colli* не виден и не прощупывается (см. рис. 15).

Lig. nuchae прощупывается.

Sternum без изменений.

Очень небольшой сколиоз грудного отдела позвоночника, выпуклостью влево.

Со стороны верхних конечностей:

Все 3 рефлекса нормальны. Головка ulnae справа нормальна, слева — аномально увеличена, но значительно слабее, чем у Александра. Пальцы нормальной формы. Мышцы не запали. Обе кисти ульнарны. Тела ш. bicipitis



Рис. 15.

нормальной длины. Мышечная сила всюду сохранена. Нервные стволы не изменены, с нормально иррадирующей чувствительностью. Правша. Имеется очень мелкое дрожание рук.

Со стороны нижних конечностей:

Сила всех мышечных групп сохранена полностью. Рефлексы нормальны. Стопы нормальной формы, с правильным сводом, узкие, чуть намечен с обеих сторон грифф 2—5 пальцев (см. рис. 16). Отставание перонеального края стопы выражается только в очень небольшом уступе между 4-м и 5-м пальцами, больше выраженном справа. Самый длинный палец — 1-й. Синдактилии нет.

Ретракций нет. Тела икроножных мышц не укорочены. N. peronei при исследовании нормальны.

Расстройств чувствительности нет. Координация сохранена. Походка нормальна. С. Ромберга отсутствует.



Рис. 16.

Мария (С4) 20 лет, незамужняя, тяжело больна.

„Высокий подъем“ с детства (лет с 5-ти). С этого же возраста началось затруднение походки, которое вслед затем безостановочно и медленно прогрессирует. Год тому назад, „после вывиха“ правой ноги, движения стопой стали еще хуже. Руки свои считает нормальными. Ни болей, ни парестезий ни в руках, ни в ногах нет. Жалуется кроме того на головокружения, общую нервность и на дрожь рук при волнении. Часто страдала острым гастритом.

После гриппа, перенесенного 3 года тому назад, врачи определили у нее „верхушечный процесс“. Палочек в мокроте, однако, не находили.

Работает делопроизводительницей, приходится много писать.

Она невысока ростом, сложенне мелкого пикника. Брюнетка. Карне радужки. Широкий круглый череп, высокий выпуклый лоб, круглое лицо, крупные глаза. Скелет конечностей тонкий.



Со стороны черепных нервов отмечается только ничтожная степень аннизокории при нормальных реакциях, чуть намеченные установочные нистагмические подергивания при взгляде в стороны (больше слева), да слегка неодинаковая ( $s > d$ ) иннервация нижних ветвей *n. facialis*. При волнении в мус-



Рис. 17.

кулатуре губ отдельные произвольные подергивания. *Masseter*-рефлекс живой.

*Lig. nuchae* не прощупывается.

*N. auricularis m.* резко утолщен с обеих сторон и видно, как он тянется под кожей до угла нижней челюсти. Менее резко утолщен *n. cutaneus colli* (см. рис. 17).

Позвоночник на снимке (C<sup>7</sup> и L<sup>5</sup> — S<sup>1</sup>) нормальный. Есть только небольшой сколз поясничного отдела.

Со стороны верхних конечностей:

Все 3 рефлекса отсутствуют на обеих сторонах. Головка ulnae не увеличена. Аномалий в строении пальцев нет. Чуть похудели с обеих сторон m. adductores pollicis, несколько плосковаты thenar и hypothenar. Паретичны экстензоры кисти, меньше — флексоры, также супинаторы, аб- и аддукторы пальцев. Обе кисти радиальны. Мышечные тела не укорочены. N. radiales очень толсты и нечувствительны при давлении, п. ulnares тоньше, ощущение при их механическом раздражении нормально иррадирует к периферии, но двигательная механическая возбудимость их утеряна. Чувствительность болевая, температурная и тактильная понижается к дистальным отделам, но не доходит до степени полной анестезии, также несколько понижено и чувство пассивных движений в пальцах обеих рук; вибрационная чувствительность сохранена. Большая — правша.

Имеется небольшое дрожание обеих рук.

Со стороны нижних конечностей:

Сила движений бедром и голенью нормальна. Сила движений стопой:

	D	S
Экстензия	1	1
Абдукция	0	1
Аддукция	2	3
Флексия	5	5

Может стоять на носках, даже на одной ноге. Не может стоять на пятках. Рётинемет нет. Коленные, Ахилловы и подошвенные рефлексы отсутствуют. Патологических пирамидных рефлексов нет. С обеих сторон имеется весьма резко выраженный рез excavatus типа настоящей „стопы Фридрейха“, с резким гриффом 1—5 пальцев (см. рис. 18). Пассивно выравнять полностью выпуклость стопы не удается. Ретракция Ахилловых сухожилий с обеих сторон (до угла в 90° с осью голени). Пальцы маленькие, короткие, 1-й чуть длиннее остальных, остальные образуют своими верхушками почти прямую линию, перпендикулярную к длиннику стопы. Сухожилия экстензоров 1-го и 5-го пальцев натянуты. Синдактилии нет. Тела икроножных мышц не укорочены. Чувствительность понижена к дистальным отделам, так же, как и на верхних конечностях. N. peronei толсты, механически невозбудимы, не болезненны.

Холодового пареза, вазомоторных расстройств нет, фибрилляций нет.

Координация движений нормальна. При походке опирается на наружный край правой стопы. Есть небольшое покачивание при закрытых глазах, может быть, за счет деформации стоп.

Сфинктеры нормальны.

С5 — умер маленьким, прожил всего несколько дней (повидимому, перед его рождением отец и заразился сифилисом).

Люба (С6) 17 лет, больна, но значительно легче, чем ее старшая сестра.

Она ни на что не жалуется. Испытывает, правда, некоторое затруднение при походке, но когда оно началось, не знает.

Она похожа лицом на сестру, У них одинаков общий тип сложения, однако, она шатенка, и радужки у нее серо-голубые.

Со стороны черепных нервов отмечается лишь некоторая анизокория ( $S > D$ ) причем левый зрачок имеет несколько овальную форму. Световая реакция зрачков сохранена. Masseter-рефлексе отсутствует.

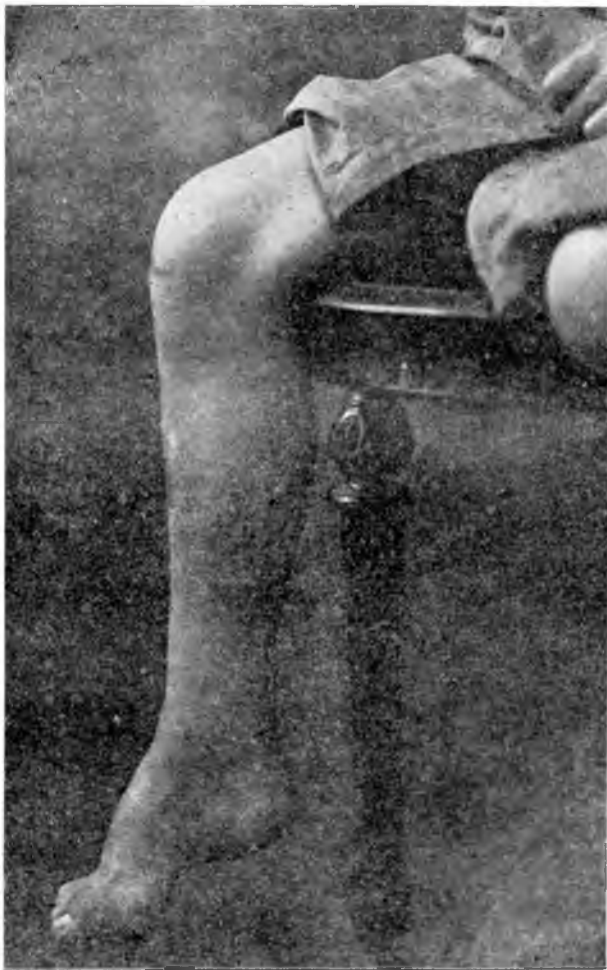


Рис. 18.

*N. auricularis m.* справа не виден, только слегка прощупывается (см. рис. 19), слева и прощупывается и слегка виден, однако, в гораздо меньшей степени, чем у старших брата и сестры.

*Lig. nuchae* чуть прощупывается, несколько натянуто.

Со стороны верхних конечностей: сила всех мышечных групп сохранена, атрофий нет. Все три рефлекса с обеих сторон отсутствуют. Кисти правильной формы, также пальцы. Головка ulnae нормальна. Левая рука ульнарная, правая — переходного типа. Мышечные тела не укорочены. Периферические нервы без изменений, ощущение с n. ulnaris нормально проецируется на периферию. Тактильная чувствительность несколько понижается к дистальным отделам обеих рук. Дрожания нет. Больная правша.



Рис. 19.

Позвоночник без изменений.

Со стороны нижних конечностей: с обеих сторон имеется парез экстензоров — абдукторов стопы, в то время как аддукторы и флексоры сохранили свою нормальную силу. Коленные и Ахилловы рефлексy отсутствуют, патологических рефлексов нет. С обеих сторон имеется резко выраженная Фридрейховская стопа (рис. 20) с очень высоким сводом, отличающаяся от классического типа только отсутствием флексии ногтевой фаланги 6. пальца. Пальцы короткие, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й почти одинаковой длины, между 4-м и 5-м с обеих

сторон — резкий уступ. Синдактилии нет. N. peronei не болезненны, с нормальной иррадиацией ощущения, может быть чуть толще обычных. Чувствительность на нижних конечностях не изменена. Мышечные тела не укорочены.

Никаких болей, ни парестезий в конечностях нет. Координация не нарушена. С. Ромберга отсутствует.



Рис. 20.

С7 и С8 — близнецы. Из них один был мертворожденным другой умер через несколько дней после рождения.

Гавриил (С9) 12 лет, здоров.

Кроме кори в детстве, ничем не болел. Теперь он ни на что не жалуется. Хорошо ходит, бегаёт, катается на коньках и на лыжах, не уступая в этом отношении своим сверстникам. Хорошо знает, кто из братьев-сестер болен их семейной болезнью, и у кого этой болезни нет.

Это правильно сложенный мальчик с темными волосами и карими радужками; своей круглой головой и широким лицом он напоминает сестру Марию.

Никаких уклонений не найдено со стороны черепных нервов.

*Lig. nuchae* ясно утолщено, выдается.

*N. auricularis magnus* виден и прощупывается с обеих сторон в той степени, как это иногда бывает у здоровых.

Со стороны верхних конечностей:

Сила, трофика, рефлексy, чувствительность без изменений. Обе кисти ульнарны. *M. bicipites* не укорочены. Аномалий в строении кисти и пальцев нет. Головка *ulnae* нормальна. Нервные стволы верхних конечностей нормальны. Праворук.

Позвоночник нормален.

Со стороны нижних конечностей:

Сила, трофика, рефлексy, чувствительность нормальны. Обе стопы чуть-чуть экскавированы, без ретракций и без всякого намека на грифф пальцев. Синдактилии нет. 1-е пальцы довольно значительно длиннее остальных, верхушки 2-го—5-го делают ровную дугу, вся стопа представляется несколько коротковатой и широкой. Нервные стволы не изменены, мышечные тела не укорочены.

Виктор (С10) 8 лет, случай значительно развитой болезни.

Сам он, хотя и называет себя здоровым, но соглашается с тем, что ноги у него „не особенно сильны“. Неуклюже ходит и бегаёт, высоко приподымая при этом колени.

Болеет конгенитальным сифилисом и лечится в настоящее время.

Это худой, правильно сложенный мальчик с круглым черепом, широким лицом и узким скелетом конечностей, воспроизводящий таким образом тот же антропологический тип, что и его сестра Мария.

Со стороны черепных нервов у него отмечается лишь недостаточность левого *m. rectus externus*.

*Lig. nuchae* укорочено чрезвычайно резко, в виде сильно натянутого мощного тяжа.

Кожные нервы шейного сплетения (см. рис. 21) утолщены так, как я не видел этого до сих пор ни разу в больше чем 60 виденных мною до сего времени случаях амнотрофии Шарко-Мари или гипертрофического неврита, причем *n. auricularis magnus* и *n. cutaneus colli* одинаково ясно видны в виде толстых тянущихся под кожей шнуров.

Со стороны верхних конечностей:

*Biceps*-рефлексy низкие, остальные — отсутствуют, элективных атрофий не отмечается, парез экстензоров кистей и флексоров пальцев с обеих сторон при сохраненной силе более проксимально расположенных сегментов. Тактильная чувствительность понижается к дистальным отделам. *N. radiales* утолщены. Очень утолщены *n. ulnares*, однако, их механическая возбудимость сохранена как двигательная, так и чувствительная. Давление на нервные стволы не болезненно. Обе кисти ульнарны. С обеих сторон — кльнодактилия мизинцев. Тела *m. bicipites* не укорочены. Головка *ulnae* не увеличена. Координация нормальна. Праворук.

Дрожания рук нет.

Позвоночник без изменений.

Со стороны нижних конечностей: парез экстензоров стоп и пальцев,

менее резкий — аб- и аддукторов стоп; флексоры стоп сильны. Коленные и Ахилловы рефлексы отсутствуют. Стопы в форме *pes excavatus*, однако, без гриффа пальцев (см. рис. 22). 1-й палец длиннее остальных, верхушки осталь-



Рис. 21.

ных образуют довольно правильную дугу. *N. peronei* толсты и не болезненны при давлении, хотя механическая возбудимость (как двигательная, так и чувствительная) сохранена. *M. gastrocnemii* не укорочены.

Стоит на носках хорошо, на пятках с трудом. Координация нормальна. *С. Ромберга* отсутствует.

Как же трактовать этот ряд братьев-сестер?

„Классическим“ ответом был бы следующий: Александр, Мария, Люба и Виктор обнаруживают совершенно несомненную



Рис. 22.

картину заболевания; зная аутосомно-доминантную и притом мономерную генетическую природу болезни, мы должны сказать, что ген амниотрофии Шарко-Мари, очевидно в гетерозиготном состоянии, имеется у всех этих 4-х больных: однако, и у Агриппины, и у Гавриила определяются такие отрывочные мелкие



симптомы, как намеченный *pes excavatus* и намеченное утолщение ножных нервов; оба эти симптома в более развитом состоянии являются существенным компонентом клинической картины наших больных; очевидно, стало быть, и Агриппина, и Гавриил как-то тоже неблагоприятны по основному доминантному гену, а так как в меньшей подробности, чем в гетерозиготном состоянии, ген этот вообще не может существовать, то, очевидно, и Агриппина и Гавриил тоже должны быть признаны гетерозиготами по гену Шарко-Мари, только у них ген этот как-то задержан в своей экспрессивности („рудиментарные случаи“). Все 6 потомков пары  $V_1 \times V_2$  являются таким образом генотипически носителями доминантного гена Шарко-Мари.

Я предпочитаю, однако, другое объяснение: Александр, Мария, Люба и Виктор, конечно, больны, но Агриппина и Гавриил не только фенотипически, но и генотипически здоровы. Если у них есть некоторые микроаномалии, то это совершается в пределах случайного распространения микрогенотипов в „здоровой“ популяции (интенсивность микроаномалий у Агриппины и Гавриила, действительно, не превышает той, которая иногда встречается в совершенно здоровых семействах), но особый характер этих микрогенотипов, свойственный семье Буг-вых, делает то, что основной ген у 4 больных проявляется именно в определенной форме, в данном случае сопровождаясь особенно резко выраженной фридрейховской стопой и признаками гипертрофического неврита. Таким образом несут полуметальный ген в его гетерозиготном состоянии не все 6 братьев-сестер, а только 4; двое от него свободны.

Я не могу не подчеркнуть здесь же, что такое объяснение представляется мне более вероятным не только с точки зрения анализа отдельных симптомов, но и с точки зрения общей вероятности той или другой трактовки. В самом деле, вероятность встретить не меньше 4 больных из 6, при элементарной вероятности равной половине, может быть представлена дробью  $\frac{2^2}{64}$  в то время, как вероятность того, что из 6 детей все 6 будут больны, выразится всего дробью  $\frac{1}{64}$ . Другими словами: из 64 6-детных семейств 22 раза мы можем встретить первое сочетание и всего 1 раз — второе; первое будет встречаться таким образом в 22 раза чаще второго, да и само не явится сколько-нибудь большой редкостью, так как встретится нам приблизительно в каждой третьей семье. Таким образом, наше объяснение должно

быть признано значительно более вероятным, если мы только не захотим сделать очень натянутого и искусственного допущения, что и мать наших больных также страдала амиотрофией Шарко-Мари.

Но для нас, конечно, гораздо интереснее и поучительнее детальный анализ судьбы отдельных симптомов при этом сложном наследовании. Разберем их по порядку.



Рис. 23. Схема комбинированного анализа семьи Буг-вых.

Генотип „толстые нервы“ был, как мы видели, обнаружен и у здоровой Агриппины, и у здорового Гавриила. Возникает чрезвычайно интересный вопрос: что было бы, если бы ген амиотрофии Шарко-Мари расщеплялся в семье, где у оставшихся здоровыми родственников нам не удалось бы найти этого особого микрогенотипа? Получилась ли бы тогда чистая амиотрофия Шарко-Мари, без явлений гипертрофического неврита (и стало-быть — в виду установленной нами коррелятивной связи между обоими этими симптомами — и без столь

Как бы ни были несовершенны наши познания об условно-усиленном отношении основного патологического фактора к отдельным микрогенотипам, все же мы можем попробовать те из них, которые найдены были в семье Буг-вых, распределить на 2 различные группы: на такие, которые элективно заостряются от присутствия гена Шарко-Мари, и на такие, к которым этот фактор относится более или менее безразлично. На прилагаемой схеме (см. рис. 23) мы изобразили условно предположительное распределение в семье Буг-вых тех и других микрогенотипов.

распространенной арефлексии), т. е. осуществился ли бы тогда тот тип, который встречался нам, напр., в цитированной выше семье Корн.? Или же и здесь, только в силу основного, безусловного плейотропизма болезненного гена мы наблюдали бы амиотрофический процесс, сопровождающийся утолщением периферических нервов? Другими словами, перед нами встает все тот же вопрос о нозологической идентичности или неидентичности обеих основных форм: классической амиотрофии Шарко-Мари и доминантного гипертрофического неврита. Я уже указывал выше, что я скорее, на основании ряда других соображений, склоняюсь к разрешению этого вопроса в смысле нозологического объединения обеих этих форм. Однако, вопрос этот еще не может быть, по состоянию накопленных данных фактов, разрешен достаточно доказательно. Предлагаемый нами метод генеалогического учета микрогенотипов в состоянии будет в дальнейшем гораздо полнее осветить этот вопрос. Во всяком случае заслуживает большого внимания тот факт, что как значительное утолщение нервных стволов при амиотрофии Шарко-Мари, так и аналогичные — гораздо более слабые — микрогенотипы в среднем населении, относятся к весьма частым. Конечно, частота их там и тут далеко не совпадает (42,8% и 62%), но мы и не должны были бы ожидать сколько-нибудь близкого совпадения обеих цифр. Если же допустить, что ген Шарко-Мари и сам по себе обладает безусловным тропизмом в отношении гиперплазии опорных тканей периферических нервов, то и в этом случае вполне вероятно, что степень этой гипертрофии стоит в зависимости от наличия или отсутствия в наследственной массе субъекта соответствующих, аллированных микрогенотипов. Вариабельность выражения последних, установленная нами при просмотре здоровой популяции, отлично объяснила бы нам и весьма резкую изменчивость интенсивности этого симптома при амиотрофии.

Если допускать, что и при отсутствии соответствующего микрогенотипа ген Шарко-Мари в состоянии давать некоторое утолщение нервных стволов, распределение микрогенотипа „толстые нервы“ в семье Буг-вых можно было бы представить себе так, как это изображено на рис. 24 под буквой а. Можно было бы идти еще дальше и представить себе (рис. 24, b) относительное развитие микроаномалии у разных членов семьи: у Александра и Марии явление гипертрофии нервных стволов

выражено отчетливо, еще резче — у Виктора, — очевидно последний является носителем наиболее сильной микроаномалии, в данном случае мобилизованной основным патологическим ге-

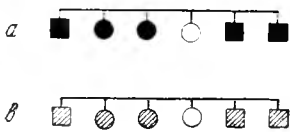


Рис. 24.

ном; Люба обнаруживает лишь очень слабо намеченный признак, — возможно, что здесь совсем не оказалось соответствующего микрогенотипа; Агриппина и Гавриил обнаруживают ясное утолщение кожных нервов, как это вообще встречается иногда в среднем населении.

Весьма интересным фактом является далее обнаруженное нами у обоих здоровых из этого поколения некоторое утолщение *lig. nuchae* в той степени, которая нередко отмечается у здоровых; у Гавриила это укорочение выражено несколько резче, чем у Агриппины. Признак обнаруживается, однако, не во всем роду братьев-сестер: как раз у наиболее тяжело больной Марии *lig. nuchae* не прощупывается. Зато необычайно резко, так, как этого нам никогда не приходилось встречать в здоровом населении, укорочено *lig. nuchae* у больного Виктора. Это последнее обстоятельство заставляет нас генотип этот причислить к тем, в отношении которых изучаемая мутация также обладает усилительным тропизмом.

Здесь же следует отметить еще одно, пока еще не совсем понятное явление: у Александра и Любы укорочение *lig. nuchae* выражено гораздо слабее, чем у Виктора; у них признак этот едва ли развит существенно сильнее, чем у здоровых братьев-сестер. Отсюда возможно предположить, что и в самом плейотропно-усилительном действии гена может быть обнаружена значительная изменчивость. Возможно, что и эти различия должны быть поставлены в связь с суммирующимся влиянием всего остального генотипа. Это тем вероятнее, что уже в отношении наших „нормальных“ микрогенотипов мы устанавливали корреляции между утолщением *lig. nuchae* и утолщением кожных нервов, — эта же корреляция оказывается частично выдержанной и в ряде братьев-сестер Буг-вых.

Демонстративна в этом поколении судьба перонеального отставания стопы. Мы уже указывали выше на сложность этого генотипа, повидимому, распадающегося на несколько отдельных форм. Как раз в нашей семье встречается у не-

которых субъектов резкий уступ между 1-м и 2-м пальцами, у других — между 4-м и 5-м, у некоторых имеются обе эти аномалии, а есть и совершенно свободные от них.

Уступ между 1-м и 2-м пальцами найден был у больных Александра и Виктора, а также у здорового Гавриила; однако, у последнего признак этот выражен лишь слабо; уступ между 4-м и 5-м — у Александра, Агриппины и Любы, причем у здоровой Агриппины он чуть намечен, а у обоих больных этот уступ выражен резко. Таким образом, в отношении обеих разновидностей этого признака мы отчетливо видим, как наличность болезни интенсифицирует семейную микроаномалию, сохраняя, однако, ее основной тип. Что ген амиотрофии Шарко-Мари без соответствующего отзвука в микрогенотипе субъекта еще не в состоянии вызвать к жизни этого симптома, можно заключить на примере Марии: она больна тяжелее других, стопа ее деформирована наиболее резко, однако, верхушки пассивно вытянутых пальцев образуют у нее ровную дугу.

Одним из наиболее интересных анализов в этом ряду является изучение расщепления полой стопы. Легкую аномалию в этом смысле обнаруживали оба здоровых: у Агриппины намечен грифф 2—5-го пальцев, у Гавриила стопа чуть экскавирована и широка, но гриффа пальцев у него нет. Больные также обнаруживают довольно значительные колебания этого симптома, вообще говоря выраженного в семье Буг-вых весьма сильно: наиболее резко признак выражен у Марии, — здесь имеется настоящее фридриховское укорочение стоп с резким гриффом 1—5-го пальцев; также резкая фридриховская стопа, только без форсированной флексии ногтевой фаланги 1-го пальца, имеется у Любы; в заметно менее резкой степени *pes excavatus* имеется у Виктора (без гриффа пальцев) и у Александра (небольшой грифф 2—5-го пальцев). Нагрузка этого поколения микрогенотипом полой стопы могла бы быть представлена схематически в том виде, как это изображено на рис. 23, только в том случае, если мы условимся объединять отдельные элементы фридриховской стопы: высокий свод и грифф пальцев. Если же дифференцировать обе эти особенности, мы получили бы иное распределение микрогенотипов, как это видно из рис. 25.

Эта последняя схема, повидимому, ближе отвечает сущности дела. Однако, и она еще слишком проста, так как здесь не

учитывается заведомо имеющаяся корреляция между отдельными компонентами симптома.

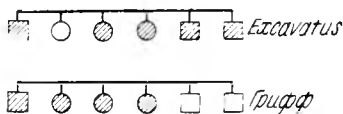


Рис. 25.

Может ли, однако, ген Шарко-Мари реализовать полную стопу только при наличии соответствующих микрогенотипов в семье, или и при отсутствии таковых он может вызывать, путем безусловного плейотропизма, аналогичную деформацию?

Ответ на этот вопрос далеко не прост. С одной стороны, частота *pedis excoavati* при невральной амиотрофии (включая сюда изолированный грифф пальцев) достигает 77%, в то время, как в средней популяции аналогичные микрогенотипы (то же примечание!) найдены были нами всего в 26,4%, значит уже а priori следовало бы допустить, что часть случаев полной стопы при амиотрофии Шарко-Мари развивается на почве, свободной от аналогичного микрогенотипа, и что разве только интенсивность признака нарастает при встрече с аллированным микрогенотипом (тогда, в применении к семье Буг-вых, распределение микрогенотипа полной стопы можно было бы рассматривать так, как это представлено на рис. 26).

С другой стороны мы знаем, что полная стопа является хотя и весьма частым, но все же не обязательным признаком амиотрофии Шарко-Мари, значит, есть все же случаи,



Рис. 26.

где какие-то наследственные условия недостаточны для ее выявления, так что о каком-нибудь безусловном плейотропизме, вовсе не зависящем от генотипической среды, все же говорить нельзя. Удовлетворительного разрешения этого вопроса у нас пока еще нет. Но во всяком случае, даже при допущении, что ген Шарко-Мари сам по себе обладает безусловным плейотропизмом в направлении образования *pedis excoavati*, все же следовало бы признать, что различная интенсивность этого действия, приводящая к столь большому полиморфизму симптома, равно как и образование отдельных деталей симптома, диктуются наличием или отсутствием в наследственном фонде субъекта соответствующих генотипических особенностей.

Интересен далее анализ судьбы гиперплазии головки *ulnae* в ряду братьев-сестер Буг-вых. Эта аномалия встре-

чается только у двух старших, причем у больного Александра она развита в виде чрезвычайно резкой деформации, в то время как у здоровой Агриппины — в степени, не превышающей той, которая нередко встречается в населении. Здесь очень отчетливо выявляется это действие гена Шарко-Мари в качестве специфического усилителя. Замечательно, что при этом усилении сохраняется некоторая характерная особенность микрогенотипа: признак асимметричен у обоих. Я не уверен, между прочим, что признак этот не разовьется еще у младших.

Последнее замечание относится и к короткости двуглавой мышцы. Пока признак этот найден только у больного Александра.

Интересно, что небольшая клинодактилия мизинца, сколиоз, углубление *sterni*, радиальное строение кисти и редкие зубы наследуются, повидимому, сами по себе, причем наличие *герр*. отсутствие гена Шарко-Мари не влияет сколько-нибудь резко на интенсивность этих признаков, — пример того, что из пестрого ряда разнообразных микрогенотипов наши полуметалльные гены выбирают лишь строго определенный их круг.

Таким образом, приведенный разбор фактов в состоянии достаточно удовлетворительно объяснить нам, почему в семье Буг-вых амнотрофия Шарко-Мари протекает под специальным видом особого варианта — „гипертрофического неврита“ с резким развитием *pedis excavati* и с распространенным загасанием рефлексов, а также объясняет нам происхождение таких более редких, необязательных симптомов, как ретракцию *lig. nuchae*, увеличение головки *ulnae* или аномалии в длине ножных пальцев. Вариации интенсивности самого амнотрофического процесса в этом ряду братьев-сестер, думается нам, объясняются вероятнее всего сходным образом. Однако, мы еще ничего не знаем о том, как у здорового человека выражаются особенности генотипа, способствующие большей или меньшей тяжести присоединяющегося процесса.

Укажем здесь же, что свести эти вариации интенсивности к какому-либо присоединяющемуся паратипическому фактору, как, например, туберкулезу или сифилису, в семье Буг-вых, очевидно, нельзя: болел туберкулезом легких как раз больной с наиболее легко протекавшим нервным процессом. Точно так же не явствует из нашего примера и роль родительского сифилиса: Люба, ро-

дившаяся скоро после заражения отца сифилисом, больна гораздо легче, чем Мария, родившаяся, повидимому, до заражения отца.

Укажем наконец, что какой-нибудь корреляции расщепляющегося в семье гена с той или другой общей „конституцией“ здесь, как и во многих других изученных мною семьях, установить не удалось: среди больных есть и типичные пикники и настоящие астеники. Точно так же и цвет волос и радужек, а также вообще физиономическое сходство с тем или другим из родителей, идут своим путем, независимо от расщепления болезненного гена; равно все эти признаки не оказывают никакого влияния на степень выражения гена. Лишний раз подчеркнуть эту мысль я считаю нужным ввиду появившихся недавно в специальной литературе противоположных точек зрения.

## § 22. Отсутствие фридрейховской стопы в семье с болезнью Фридрейха. Анализ семьи Фр-ган

Вернемся к поставленному выше вопросу: может ли какая-либо сильно действующая мутация вызвать характерный для нее признак при всех условиях семейного генотипа? Хорошим материалом для решения этого вопроса является анализ тех случаев болезни Фридрейха, которые, вопреки общему правилу, протекают без того или другого симптома, например, без характерной деформации стопы. На такую возможность уже давно обратил внимание ряд авторов. Однако, было неизвестно, чем объясняются эти атипичические комбинации. Отчасти этот вопрос удаётся теперь осветить, исходя из вышеизложенных теоретических соображений.

Семья Фр-ган является очень сложной как по своему национальному составу (немцы — французы — русские — поляки — евреи), так и по своей комбинированной наследственной нагрузке. Пробанд Дарья Сергеевна Фр., происходящая от брака между двоюродным братом и сестрой, лежала несколько раз в клинике нервных болезней Гос. Института для усовершенствования врачей с диагнозом „болезнь Фридрейха“ еще при покойном профессоре Л. В. Блуменау, а последний раз — в 1933 году.

Данные об этой семье представлены на рис. 27.

A1 — русская. По семейным преданиям, „очень нервная“, „ненормальная“, „шалая“.

A2 — поляк.



А3 и А4 — немцы из б. Балтийских провинций.

В1 — В2, повидимому, были здоровы.

В поколении „С“ порядок рождения братьев-сестер хорошо неизвестен. Кроме пяти человек, нанесенных на схему, было еще 9, о которых сведений не имеется.

С1 — еврейка, болела „болезнью Базедова“, от которой будто бы и умерла.

С2 умер „от удара“, в старости.

С3 отличалась очень малым ростом, вследствие чего даже никогда не ходила с мужем под руку. С детства и до климактерического возраста страдала „страшными мигренями“, сопровождавшимися рвотой. Была всегда „нервна“ и дважды проделала какое-то психическое заболевание, повидимому, депрессивного характера, один раз болела „целую зиму“, другой раз „несколько лет“. Страдала кроме того судорожными подергиваниями в правой руке и в шее. Умерла в возрасте 58 лет.

Ее муж, С4, обрусевший француз, умер в психиатрической больнице в Ленинграде от прогрессивного паралича.

С5 — „сумасшедшая“, всегда была „оригиналка“, а в старости „как бы рехнулась“; кроме того, в старости „лишилась действия рук и ног“.

С6 — „очень нервная“, в позднем возрасте было несколько ударов, после которых осталась гемиплегия.

С8 — „очень странный“, „нервный“. Всю жизнь страдал ночным недержанием мочи. В конце концов „пропал без вести“.

D1 — умерла от рака.

D3 — умер 38 лет, от удара, после которого остался паралич. Врачи искали сифилис, но не нашли, исследование крови давало нормальные результаты.

D5 — здоров.

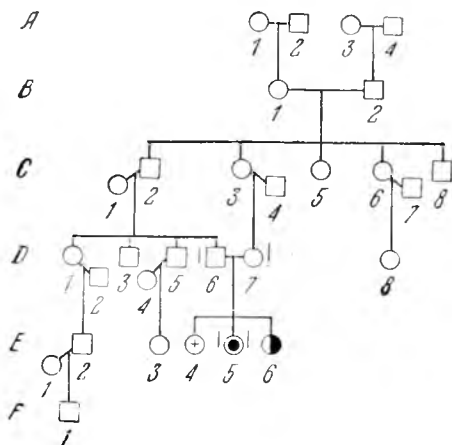


Рис. 27.

Д6 — отец пробанда, психастеник, страдает артериосклерозом.

Ему 55 лет, всегда был „психастеником“, в возрасте 52 лет лежал в больнице им. Бехтерева с диагнозом: „психастения, реактивное обострение, склероз сосудов мозга“; отмечались тогда ослабление воли, нерешительность, внезапное чувство страха и тоски; аналогичные реактивные вспышки бывали и раньше. РВ в крови и в спинно-мозговой жидкости отрицательны, также реакции Нонне-Апелта (Nonne-Apelt) и Панди (Pandy).

Всегда был достаточно ловким, двигательные навыки давались легко. Перенесенные случайные инфекции никогда не сопровождались расстройством координации. Вестибулярной гиперэстезии не было. Мигреней, тиков, заиканий никогда не было.

При исследовании: небольшое отклонение влево высунутого языка, рефлексy все без изменений. Позвоночник правильной конфигурации. Стопы и пальцы ног совершенно нормальной конфигурации. Дрожаний, симптома Ромберга нет.

Д7 (мать пробанда) страдает тиками, головными болями и увеличением щитовидной железы, в настоящее время ей 49 лет.

Сообщает, что увеличение щитовидной железы было у нее с „детства“ и затем не прогрессировало. В детстве была привычка „мотать головой“, так что даже знакомым детям не позволяли с ней играть, затем эта привычка исчезла, но больная начала вместо этого своеобразно „фыркать“, — привычка, которая продолжается и до сих пор. Детские острые инфекции протекали без нервных осложнений. Нервна. Раздражительна. С детства до 46 лет страдала головными болями (без рвот); бывают и „стреляющие“ боли в голове, по описанию напоминающие затылочную невралгию. В детстве „горбилась“, так что некоторое время носила корсет.

Астигматизм. Вестибулярной гиперэстезии нет.

При исследовании: struma; сухожильные рефлексy верхних конечностей и коленные несколько усилены, равномерны; стопа и пальцы ног совершенно нормальны по конфигурации; есть небольшое (психогенное?) покачивание при закрытых глазах; сколиоза нет, дрожаний нет; имеется постоянный своеобразный тик в виде не то фыркания, не то покашливания.

Д8 болен психически.

Е3 — „очень нервная“.

Е4 — умерла 10 лет, от аппендицита. Была „патологически мала“, к концу жизни соответствовала по своему росту ребенку 4—5 лет: подвижность была, однако, очень хорошей, была „грациозной“, походка была правильной. Умственно была развита хорошо. У нее будто бы была, по определению врача, „плоская стопа“, и ей даже делали специальные подкладки в башмаки. В 9-летнем возрасте обнаружено искривление позво-

ночника, по поводу которого она лечилась врачебной гимнастикой.

Е5 — пробанд. Болезнь Фридрейха.

С детства неуклюжая, „топающая“ походка и некоторая неуверенность в руках. В детстве занкалась. С 13 лет — покачивание при ходьбе, соединен-



Рис. 28.

ное с чувством страха; одновременно усилилась неловкость рук; в 16-летнем возрасте, после перенесенной кори, — быстрое ухудшение, затем смена улучшений и ухудшений; с 20 лет болезнь медленно прогрессирует.

В возрасте 7 лет — брюшной тиф, 10 лет — коклюш. Часто гриппы и ангины. В возрасте 25 лет — карбункул и рожа.

При исследовании найдено:

Невысокого роста, астенична (см. рис. 28), сколиоз грудного отдела позвоночника выпуклостью вправо. Боли в спине.  $C_7$  и  $L_5 - S_1$  рентгенологи-

чески нормальны. Стопы цианотичны, холодны, слегка отечны, но, так же как и ножные пальцы, совершенно правильной конфигурации (см. рис. 29).

Со стороны черепных нервов — некоторое сужение правой глазной щели, понижение слуха справа, невнятная, слегка замедленная речь. Дно глаз нормально.



Рис. 29.

Верхние конечности: мышечный tonus понижен, biceps-рефлексы нормальны; triceps-рефлексы понижены, периостальные отсутствуют; резкая атаксия; расстроено мышечное чувство.

Нижние конечности: аналогичные изменения tonus'a и координации; коленные и Ахилловы рефлексы отсутствуют; с обеих сторон — с. Б а б и н ского; имеются боли в ногах.

Трофика мышц всюду нормальна.

Гиперкинезов нет.

Ходить может только с посторонней помощью, сильно разбрасывая ноги и приптопывая ступнями. Стоять без поддержки не может. Сидит с трудом.

Иногда с трудом удерживает мочу.

Со стороны внутренних органов — туберкулезный процесс в правой легочной верхушке, *insufficiencia v. mitralis*.

Интеллект сохранен вполне.

Еб — 14 лет. Повидимому, заболевает. Исследована д-ром И в а н о в ы м :

Астенична, среднего роста. Горизонтальный установочный нистагм, сухожильные рефлексы верхних конечностей ослаблены, нижних — отсутствуют. С. Б а б и н с к о г о нет, но и подошвенные рефлексы отсутствуют. Понижена мышечная и вибрационная чувствительность на нижних конечностях. Тonus мышц понижен. Стопы нормальны. Пассивная подвижность межфаланговых суставов ножных пальцев увеличена. Умеренный с. Ромберга. Сердце без изменений. Психика нормальна. В течение 3 последних лет состояние не меняется.

Г 1 — 1/2 года.

Итак, мы имеем тяжело больного пробанда и, повидимому, заболевающую младшую его сестру. Стопы у обоих, однако, нормальны, случаи эти относятся, таким образом, к не раз уже описанной фридрейховской атаксии без фридрейховской стопы. Почему в данном случае развилась эта атипическая форма?

Ответ мы хотели бы видеть в особенностях status'a обоих родителей. Оба они поражают скудным выражением своей патологической гетерозиготной структуры, Здесь нет ни дизартрии, ни нистагма, ни аномалий рефлексов, ни плоской, ни фридрейховской стопы. Замечательно, что на стопах у обоих нет и тех аналогичных аномалий, которые столь часты у здоровых. Оба родителя должны быть в отношении своих стоп и пальцев причислены к тому небольшому проценту людей, у которых осуществляется идеально правильная анатомическая структура ступни. Естественно возникает предположение, что ни гетеро-, ни даже гомозиготная фридрейховская структура не могла здесь вызвать полую стопу именно потому, что для этого не было достаточных данных в семейном генофонде. „Из ничего“, повидимому, даже сильная гомозиготная структура, оказывается, не в состоянии построить столь типичного для нее симптома или, во всяком случае, не в состоянии развить его в сколько-нибудь сильной степени.

Косвенным подтверждением этого хода рассуждения является то обстоятельство, что все описанные нами выше микро-

аномалии стопы и пальцев должны быть, повидимому, причислены к микрогенотипам по преимуществу доминантного строения. Правда, многие из них, повидимому, не обладают 100%-й пенетрантностью, что могло бы несколько дискредитировать фенотипическую норму родителей, но все же отсутствие этих микроаномалий у обоих родителей, по нашему мнению, с полным правом может быть учтено в качестве фактора, приведшего к атипическому отсутствию фридрейховской стопы у пробанда.

Из характерных аномалий у матери имеется только указание на то, что у нее в детстве „горбилась спина“. Сколиоз есть и у пробанда. Сколиоз был обнаружен и у старшей ее сестры, повидимому, гетерозиготной.

Неизвестно, стоит ли в каком-нибудь отношении к фридрейховской наследственности вся остальная тяжелая и сложная наследственная нагрузка в этой семье. Я бы склонялся скорее к отрицательному ответу. Вероятнее всего здесь совершенно независимо друг от друга, в виде „генеалогической мозаики“, скомбинировались такие патологические состояния, как склонность к инсультам (C2, C5, D6, D3), карликовый рост (C3, E4), тики (C3, D7), мигрени (C3, D7), struma (D7) и разнообразные психопатии, выразившиеся то в виде появления странных оригиналов (A1, C5, C8), то в виде психастении (D6), то в виде общей сильной нервности (C3, C6, D7, E3), то в виде настоящих приступов психического заболевания, ретроспективная диагностика которого теперь не представляется уже возможной (C3, C5, D8). Однако, мы знаем, что некоторые из членов этой семьи (C2, C3, D6 и D7) заведомо являются гетерозиготами по фридрейховскому гену; кроме этих четырех здесь, конечно, должно быть немало еще и других гетерозиготов.

Было бы, конечно, заманчивой задачей подсчитать частоту тех или других симптомов при болезни Фридрейха и сопоставить ее с частотой в свободной популяции аналогичных микрогенотипов. Однако, от такой проверки наших теоретических построений мы сознательно должны были отказаться. Правда, в литературе о болезни Фридрейха существуют статистические обработки вопроса, основанные на довольно большом материале, но, к сожалению, материал этот обыкновенно не был достаточно дифференцирован с точки зрения генетической; в частности, здесь обычно изучались совместно доминантные и рецессивные формы, т. е. атаксия Фридрейха и атаксия Пьера-Мари, а по-

следняя, как известно, обладает плейотропизмом совершенно своеобразным, являясь к тому же и сама, повидимому, сборной нозологической группой. Но главное дело в том, что едва ли мы и а priori в праве были бы ожидать найти сколько-нибудь далеко идущее совпадение процента аномалий у больных и процента микроаномалий в популяции: последняя величина определяется очень условно, поскольку мы имеем здесь дело с слабо выраженными признаками, легкие степени которых легко могут быть просмотрены; далее, весьма вероятно, что абиотрофические гены пользуются для построения симптома не только одним каким-либо совершенно сходным микрогенотипом, а целым их кругом, обладающим коррелятивной связанностью; наконец, при анализе здоровой популяции мы не раз уже видели, что многие микрогенотипы не обладают абсолютной проявляемостью. Все это может сделать то, что условный тропизм гена представится нам не только в виде интенсификации, соответствующей аномалии, но и в виде более частого ее появления.

### § 23. Птоз и „низкие веки“ в семье с болезнью Фридрейха. Анализ семьи „Сме-ич“

Если анализ семьи Фр-ган показывает нам пример того, как отсутствие характерного симптома может объясняться отсутствием в микрогенотипе семьи соответствующего фона, то анализ следующей семьи Сме-ич может служить хорошей иллюстрацией, помимо этого положения, еще и того, почему какой-нибудь необычный симптом может осложнять собою не только развитую картину болезни у пробанда, но и status гетерозиготных родственников.

Здесь дело идет о несколько атипическом заболевании, которое все же следует обозначить, как „болезнь Фридрейха“. Под этим же диагнозом пробанд лежал в клинике Гос. института для усовершенствования врачей еще в то время, когда клиникой этой заведывал Л. В. Блуменгау, — поскольку речь идет о случае не особенно типичном, я бы хотел здесь особо оттенить авторитетность этой диагностики.

Семья, из которой происходит наша больная, очень людная (см. рис. 30), чисто еврейского происхождения. Многие члены семьи живут не в Ленинграде, некоторые — в Америке. Дважды встречаются кровные браки; от одного из них (брак двоюродного

дяди и племянницы) произошла и наша больная, от другого кровного брака (брак двух двоюродных), повидимому, не образовалось гомозиготного по данному гену потомства. У других родственников пробанда развитой болезни Фридрейха найдено не было. Лично нам удалось исследовать 10 членов этой семьи, не считая пробанда. Кроме того, большие услуги оказало нам здесь изучение семейных альбомов, так как наиболее интересный

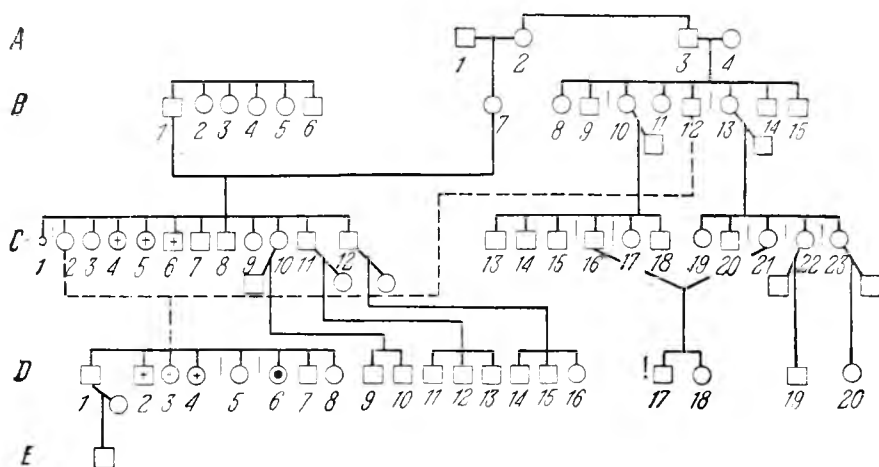


Рис. 30. Схема семьи Сме-ич с болезнью Фридрейха.

признак, наследственность которого мы здесь следили, — „низкие веки“ — весьма отчетливо виден был на ряде собранных нами фотографий.

Пробанд, Ревекка Сме-ич, 28 лет (D6), уже в детстве отставала в развитии; учение не давалось; говорить начала поздно, до 8 лет говорила очень невнятно. Ноги „ослабели“ в 7-летнем возрасте, после скарлатины, сопровождавшейся осложнением со стороны почек; однако, и до этого возраста она ходила неуклюже и никогда не могла бегать так, как другие дети. Лет с 14-ти, „после купания“, у нее появились сильные боли в ногах, постоянные головные боли. После лечения в клинике (в возрасте 22 лет) боли в ногах уменьшились, и даже походка как будто бы стала лучше. В течение последнего времени болезнь, повидимому, не прогрессирует. Больная очень нервна и умственно недоразвита, кроме несложных домашних обязанностей никакой работы исполнять не может.

Исследована в нервной клинике ВИЭМ.

Рост 156 см. Крупная голова, крупное лицо, выдающиеся лобные бугры. Рентгенологически череп нормален. Птоз обоих верхних век (см. рис. 31),



резче выраженный справа, где веко прикрывает часть зрачка. Густые дугообразные брови. Несколько раздвоен кончик языка. Кроме небольшой анизокории, нет других изменений со стороны зрачков. Движения глазных яблок правильные; нистагма нет; дно глаз нормально.



Рис. 31.

Дизартрическая, неразборчивая речь.

В лицевой мускулатуре много лишних, невыразительных, атактических движений. Выражение лица тупое. Часто — неадекватная улыбка.

Несколько ослаблена справа иннервация нижних ветвей *n. facialis* и *n. hypoglossi*.

Других изменений со стороны черепных нервов нет,

Позвоночник обнаруживает кифоз и небольшой правосторонний сколиоз грудного отдела (см. рис. 32). Рентгенологически:  $C_7$  нормален, дужки  $S_1$  расщеплены.

*Lig. nuchae* нормально.

Кожные нервы шейного сплетения не утолщены.

Верхние конечности: парезов нет, хотя больная плохо умеет напрягать нужные мышечные группы с достаточной силой; все рефлексы понижены, пальцы рук гипотоничны; дрожания нет; имеются расстройства координации, несколько корригируемые зрением. Кисти: правая ульнарная, левая — радиаль-

ная, обе маленькие, справа небольшая клинодактилия 3-го пальца. Головка стопы нормальна. Чувствительность без изменений. Большая праворука.

Верхние брюшные рефлексy отсутствуют, нижние едва вызываются.

Левая ступня больше правой.

Нижние конечности: парезов нет, коленные и Ахилловы рефлексy резко снижены, при исследовании симптома Бабинского получается ( $s > d$ ) резкий „веер“, а слева, кроме того, тоническая флексия 1-го пальца. Имеется нерезкая атакия элементарных движений при закрытых глазах, несколько по-



Рис. 32.

нижено чувство пассивных движений в пальцах обеих ног. Стопы короткие, широкие; наиболее длинные справа 1-й и 2-й пальцы, слева — 1-й; с обеих сторон небольшой уступ между верхушкой 2-го и 3-го пальцев. Свод стопы почти нормален (см. рис. 33), гриффа пальцев нет, слева чуть-чуть экстензированы основные фаланги 2-го и 3-го пальцев, но без всякой флексии средних, и ногтевых, — таким образом, в этой позе нет ничего типического для фридриховской стопы, даже в ее рудиментарной форме.

Неловкая, шаткая походка церебеллярного типа, с расставленными ногами. С. Ромберга.

Нервные стволы нигде не утолщены, не болезненны.

Вазомоторных расстройств нет, сфинктеры нормальны.

Со стороны сердца явления резко выраженной миодегенерации и невроза.

Спинно-мозговая жидкость без изменений (РВ, глобулиновые и коллоидные пробы).

Больная дебильна; очень низко внимание, восприимчивость памяти, со-



Рис. 33.

ображение; читает по-складам, без знаков препинания: прочитанного совершенно не усваивает.

За время пребывания в клинике несколько уменьшились головные боли.

Итак, это не совсем обычная атаксия Фридрейха; не совсем угасли рефлексy, имеется выраженный птоз и расстройство интеллекта, нет деформации стопы. Раньше сказали бы, вероятно, что это — „переходный случай между мозжечковой

атаксией Мари и семейной атаксией Фридрейха. Наши современные воззрения не позволяют нам, конечно, удовлетвориться такой формулировкой, биологически мало понятной. Это, очевидно, есть или атаксия Фридрейха, или атаксия Мари. Напомним, что здесь ясна аутосомно-рецессивная природа болезни, — это последнее особенно должно быть учтено для распознавания именно фридрейховской атаксии. Однако, случай остается атипическим. Тем интереснее становится анализ семьи, из которой происходит больная.

Вот к чему сводятся сведения о родственниках этой больной:

Представители поколения В (см. рис. 30) происходят из разных мест: братья-сестры В1—В6 — евреи из б. Рязанской губ., А2—А3 — евреи из б. Тамбовской губ., А4 — еврейка из Польши. Фотографии или портрета А3 достать, теперь, к сожалению, невозможно, но зато имеется старая фотография А4 (см. рис. 34а).

На ней ясно видны низко стоящие веки, особенно на правом глазу.

О ряде В1—В6 подробных сведений нет; В6 заикался. О В7 также нет подробных данных. Зато сравнительно хорошо известен ряд братьев-сестер В8—В15:

В8 умерла 70 лет.

В9, Онисим, умер 70 лет, „ходил в развалку“; веки на фотографии (рис. 34,б) совершенно нормальны.

В10 Анна, 77 лет, исследована лично.

Выдаются лобные бугры. Верхние веки стоят низко. Резко укорочено *lig. nuchae*. *N. auricularis magnus* прощупывается. Имеется очень небольшой кифоз. *Sternum* без изменений. Несколько увеличена головка *ulnae*. Правая кисть радиальная, левая — деформирована вследствие бывшей травмы. Небольшая камптодактилия. Рефлексы рук живые. Коленные рефлексы низкие, Ахилловы нормальны.

*Res planus*. Небольшая синдактилия 2-го и 3-го пальцев на ногах; пальцы: наиболее длинны 1-е, дуга пальцев обрывается между 2-м и 3-м и между 4-м и 5-м. Симптом Ромберга отсутствует, координация нормальна. Считается ловкой, хорошая рукодельница.

В11, Софья, 76 лет. На фотографии (рис. 34,с) ясные „низкие веки“.

В12, Яков (отец пробанда), умер 64 лет. Пользовался постоянно очень хорошим здоровьем, ходил хорошо, но был несколько сутул. На сохранившейся фотографии ясно видны

„низкие веки“; признак выражен в значительной степени (рис. 34,d).

V13, Вера, 67 лет, исследована, здорова.

Веки слегка опущены (рис. 34,e). Небольшой с. Ромберга. Lig. nuchae укорочено. Небольшой кифоз. Кожные нервы шейного сплетения нормальны. Sternum нормально. Рефлексы без изменений. Стопы нормальны; пальцы нормальной длины, чуть намечена синдактилия 2—3. Координация без изменений. Легкое дрожание головы.

V14 умер в старости, других сведений нет.

V15 65 лет, ходит „в развалку“. Веки стоят низко (рис. 34,f).

Братья-сестры матери пробанда (C2—C12) известны хуже.

Мать пробанда, C2, 56 лет, исследована лично:

Себя считает здоровой. В семье слывет „малоспособной“, „странной“.

При исследовании: очень резкий грудной кифоз, особенно усилившийся за последние годы; однако, некоторая сутулость спины была еще с молодости. Чуть полигонален правый зрачок. Веки стоят низко (очень худое лицо!). Чуть ослаблен левый п. facialis. Рефлексы не изменены. Кисти ульнарны. С обеих сторон небольшая клинодактилия 3-го пальца. Стопы — прекрасной формы, длина пальцев нормальна. Чуть намечена синдактилия 2—3. Походка нормальна. Исследуемая — подвижная, работающая жен-



a



b



c



d



e



f



g



h

Рис. 34. Члены семьи Смеич: а—А4, б—В9, с—В11, d—В12, е—В13, f—В15, g—С16, h—С19

щина. Общее строение головы и лица правильные, лицо менее крупное, чем у дочери.

С3 — С7 умерли в раннем возрасте. С8 страдал пороком сердца (после ревматизма). С9 — „тик лица“; есть сведения, что глаза были широко открыты. С10 — „немножко сутулая“, С11 и С12 — подробностей неизвестно (большинство лиц из этого поколения живет не в Ленинграде).

Поколение С13 — С18 (потомки Анны) известно лучше:

С13, Соломон, веки на фотографии нормальны.

С14, Леонид; веки на фотографии нормальны.

С15, Константин; на фотографии низкие веки.

С16, Давид, 49 лет. Здоров. Исследован лично.

Считается нервным. Координация нормальна. С. Ромберга отсутствует. С обеих сторон — *res excavatus* с несколько намеченной синдактильной 2—3. Позвоночник и *sternum* без изменений. Чуть прощупывается *lig. nuchae*, головка *ulnae* нормальна. Кисти ульнарны, клинодактилия 5-го пальца с обеих сторон, намечена камптодактилия в ногтевых фалангах. Рефлексы без изменений. Веки низкие (рис. 34, g).

С17, Софья 42 лет, здорова, исследована.

Чуть низковаты веки (менее резко, чем у других членов семьи). Чуть прощупывается *lig. nuchae*. *Nervi auriculares magni* нормальны. Позвоночник, *sternum* — нормальны. С. Ромберга нет. Координация нормальна. Кистир адидального типа, головки *ulnae* не увеличены. Рефлексы без изменений, стопы нормальной формы, дуга пальцев нормальная, чуть синдактиличны 2-й и 3-й пальцы. Ловкая физически. Деятельная. По профессии врач.

С18, Герман. На фотографии ясно видны низко опущенные веки.

Хорошо известно также поколение С19 — С23 (потомство Веры):

С19, Феня, умерла в детстве; на фотографии (рис. 34, h) ясно видны низко стоящие веки.

С20 утонул в возрасте 14 лет; сохранились фотографии: глаза нормально раскрыты.

С21 Екатерина, 38 лет, исследована.

Тяжелые веки. С. Ромберга нет, координация нормальна. *N. auriculares magni* прощупываются, *lig. nuchae* чуть укорочено, несколько выдается *manubrium sterni*, позвоночник без изменений, кисти радиальные, пальцы нормальны, рефлексы верхних и нижних конечностей без изменений, головки *ulnae* не увеличены, *res platus*, пальцы ног нормальны.

С22 — Ревекка, исследована.

С обеих сторон веки стоят низко. Обе кисти ульнарны, пальцы нормальны, позвоночник без изменений; стопы, пальцы ног нормальны. С. Ром-

берга нет. Рефлексы сохранены. Небольшое дрожание рук. Lig. puchae коротковато, кожные нервы шейного сплетения нормальны. Ни на что не жалуется, считается ловкой, хорошо подвижной.

### C23 — Софья, исследована.

Глаза широко раскрыты. Кисть левая радиальна, правая — переходной формы между ульнарным и радиальным типом. Имеется значительно выраженная гипотония пальцев рук; дрожаний нет; коленные рефлексы понижены (особенно — правый), остальные рефлексы нормальны. С. Ромберга нет, на одной ноге стоит твердо. Позвоночник без изменений. Стопы нормальны, пальцевая дуга нормальна, имеется синдактилия 2—3, занимающая все протяжение основных фаланг. Lig. puchae и n. auriculares magni без изменений.

Относительно поколения самого пробанда известно следующее:

D1 — Соломон, 38 лет, считается здоровым. „Горбится“. На снимке глаза правильно раскрыты.

D2—D4 — умерли от детских инфекций.

D5 — Евгения, 30 лет, исследована:

Асимметрия лица, нависшие складки кожи над верхними веками („готтентотская складка“ по Айхелю (Aichel); веки, однако, не опущены. Небольшая anisocoria. Lig. puchae укорочено, n. auriculares magni утолщены. Кисти радиальны. Пальцы, особенно мизинцы, обнаруживают некоторую степень камптодактилии. Слева клинодактилия 3-го. Грудной кифоз, западение sterni, асимметричны mammae. С. Ромберга, неустойчивое стояние на одной ноге, несколько неловкая походка. Небольшая неточность координации верхних конечностей. Стопы, как у больной сестры. Гриффа пальцев ног нет. Пальцевая дуга делает уступ между 3-м и 4-м; наиболее длинный — 2-й. Рефлексы не изменены. Несколько неотчетливая речь, брызгает слюной; на лице иногда неадекватная улыбка. Несмотря на все эти недочеты, считается здоровой, сильной и ловкой; бегаёт на коньках; танцует.

D6 — пробанд.

D7 — 29 лет, здоров. На фотографии левое веко стоит чуть ниже правого.

D8 — 16 лет, здорова. На фотографии веки стоят правильно.

О здоровье D9—D16 точно ничего не известно.

D17 и D18 — потомки двоюродных и лично исследованных Давида и Екатерины.

D17 Виктор, 20 лет, исследован лично.

Считается здоровым, обладает хорошей подвижностью. Lig. puchae чуть укорочено. N. auriculares magni прощупываются, с узелками. Позвоночник и грудина без изменений. Углае нормальны. Кисти радиальны. Клинодактилия 5-х. Res exsiccatus (меньше, чем у отца) с натянутыми сухожилиями экстензоров пальцев; перерыв пальцевой дуги между 3-м и 4-м, намек на

синдактилию 2-го и 3-го. С. Ромберга. Не совсем точна координация верхних конечностей. Веки опущены, особенно левое. Коленные рефлексы понижены. Остальные рефлексы нормальны.

ТАБЛИЦА 4

Распределение аномалий среди родственников в семье Сме-ич

	Ромберг	Кифоз	Excavatus	Птоз	Гипорефлексия	Гипотония пальцев	Planus	Кор. 1. пучка	Камптодакт.	Синд. 2—3
B10		+		+	+		+	++	+	+
B13	+	+++		+++				++		+++
C2		+		+++						+++
C16			+	+++					+	+++
C17				+++						+
C21				++			+	++		
C22				+	+					
C23					+	+				++

D18 — Валя, здорова. На фотографии ясно видны очень хорошо широко раскрытые глаза.

Итак, из 10 лично исследованных родственников больного пробанда все 10 оказались носителями в той или иной малой степени некоторых микроаномалий из тех, которые в более развитой форме характеризуют пробанда. Если исходить из обычно практикуемого рассуждения, что наличие таких признаков в рецессивной семье означает гетерозиготность наследственной структуры носителей, мы должны были бы всех этих людей занести в число гетерозиготов. Однако, за исключением поколения самой больной, а также поколения D17 — D18 (потомки кровных родственников), т. е. за вычетом Евгении и Виктора, у всех остальных 8 (см. табл. 4) мы в праве были бы предполагать появление гетерозиготов лишь в 50%. Шанс встретить гетерозиготность у всех этих 8 исследованных был бы очень невелик. Вполне естественно поэтому, что такое распределение материала является очень убедительным с точки зрения высказанных нами выше предположений. Представляется поэтому особенно интересным применить эти общие принципы к анализу семьи Сме-ич.



Наш основной принцип при генетическом анализе гласил: „не всякий симптом, в миниатюре повторяющий то, что в развитой степени характеризует болезнь пробанда, означает генетическое родство с основным наследственным фактором“. Наоборот, симптомы эти свободно могут оказаться признаками совершенно невинных микрогенотипов, которые, будучи в некоторых случаях усилены условным тропизмом гена, могут давать более развитые вариации у гомо-, а иногда у гетерозиготных мутантов.

Кого в самом деле в семье Сме-ич мы должны были бы считать за заведомых гетерозиготов?

Это, во-первых, конечно, оба родителя пробанда: В12 и С2; также, конечно, и те, более высоко стоящие родственники, по которым замыкается кровное родство: А2, А3 и В7. К сожалению, об этих 3 последних у нас отсутствуют какие-либо анамнестические сведения.

Ясной гетерозиготкой оказывается далее сестра пробанда, D5: у нее имеются признаки, далеко заходящие за пределы физиологических вариаций (расстройство координации, с. Ромберга), а также ее двоюродный брат, D17 (Excavatus, С. Ромберга, расстройство координации, понижение коленных рефлексов); если же гетерозиготен D17, это неизбежно означает, что гетерозиготом должен быть, по крайней мере, один из его родителей: или С16, или С21; при сравнении status'ов этих обоих мы обращаем внимание на то, что первый является носителем выраженной полой стопы, в то время, как вторая не обнаруживает при исследовании ничего такого, что заставляло бы считать ее выходящей за пределы обычных в здоровом населении микроаномалов. Если же С16 гетерозигот, значит, гетерозиготной должна быть и его мать, В10, — признаком этой структуры, очевидно, является найденное у нее понижение коленных рефлексов. С23, повидимому, также гетерозиготна (понижение коленных рефлексов, гипотония пальцев рук), а если гетерозиготна С23, неизбежно должна быть гетерозиготна и ее мать, В13; мы, действительно, не могли обнаружить у последней с. Ромберга.

Это все касается членов семьи, исследованных лично. Но мы знаем еще, что „горбятся“ D1 и С10, и что В9 и В15 имели какую-то аномальную походку. Если мы к этим признакам придадим значение показателей гетерозиготной структуры, мы получим схему (рис. 35), по которой можно довольно определенно

разместить тех членов семьи, которые несут в скрытом виде наследственный фридрейховский факт.

Таким образом, трое из исследованных (С17, С21 и С22), по нашему мнению, еще не доказаны в качестве гетерозиготов. Тогда из 8 исследованных мы получим 5 гетерозиготов и 3 нормальных гомозиготов, — отношения, которые, конечно, гораздо лучше подходят к теории.

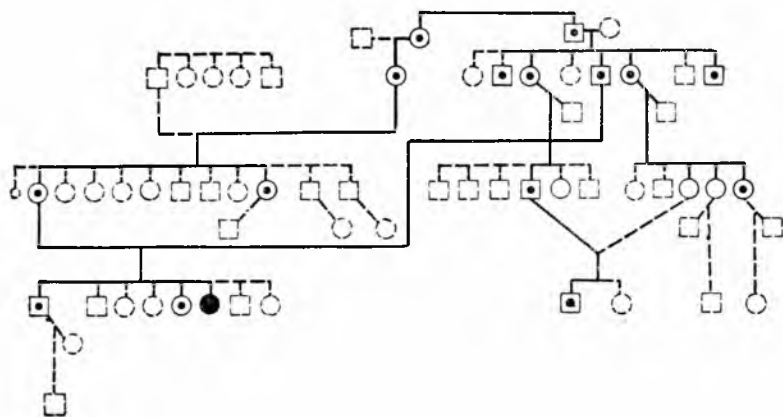


Рис. 35. Вероятный ход фридрейховского гена в семье См-ич. Гетерозиготы отмечены точкой в центре фигуры, пунктиром — члены семьи, в отношении которых нет данных для решения этого вопроса. Порядковые номера должны быть теми же, что и на рис. 30.

При этом анализе мы намеренно не шли до сих пор по пути прослеживания наследственности своеобразных „тяжелых век“, характеризующих семью Сме-ич. Если же мы сейчас перейдем к изучению хода этой аномалии, мы увидим, что распределение этого признака далеко не совпадает с только что выведенной таблицей гетерозиготов (см. рис. 36). Признак хорошо прослеживается в семье отца пробанда через 2 поколения. Среди потомков А3×А4 есть в этом отношении сведения о 24 людях; из них „низкие веки“ имеются у 15. В случае простой моногибридной наследственности (что, между прочим, еще не доказано), мы в праве были бы ожидать появления признака в 50%, однако, не во всех этих генерациях, а лишь в поколениях В8 — В15, С13 — С18, и С19 — С23; среди этих последних мы находим 5 свободных от этого признака и 12 его носителей, вместо ожидаемых  $8,5 \pm 2,1$ .

Если мы сравним теперь эту таблицу с предыдущей, на

которой мы показали предполагаемых гетерозиготов, мы увидим значительное несовпадение: D1 и D5 гетерозиготны, однако, глаза у них правильно раскрыты; повидимому, такова же и С9; наоборот, С17, в остальном здоровая, обнаруживает при исследовании чуть низковатые веки; в поколении С21 — С23 обе характеристики, повидимому, определенно расходятся: гетерозиготка С23 имеет широко открытые глаза, а „тяжелые веки“ обнаруживают С21 и С22, лишенные настоящих фридрейховидных симптомов. В остальных случаях (В10, В12, В13, С16, D17) признак низких век и гетерозиготность по фридрейховскому гену, повидимому, совпадают.

Единственно правильное объяснение всех этих фактов есть, по моему мнению, признание того, что легкий доминантный птоз

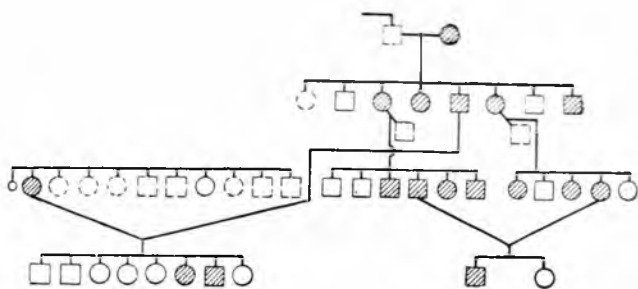


Рис. 36. Часть родословной Сме-ич, на которую нанесены носители признака „тяжелые веки“. Пунктиром показаны члены семьи, в отношении которых не имеется соответствующих сведений.

в семье Сме-ич идет совершенно независимо от расщепления фридрейховского гена. Часть людей с низкими веками совершенно случайно являются в то же время носителями фридрейховской наследственности. Признак развит то более сильно, то более слабо. В этих градациях интенсивности подметить закономерное различие между гетерозиготами и нормальными не удастся. Но можно сказать совершенно определенно, что гомозиготная фридрейховская структура в резкой степени интенсифицирует этот признак, чем, очевидно, и объясняется птоз у нашего пробанда, вообще мало обычный при болезни Фридрейха. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Мо л л а р е (33) (Mollaret, 1929) нашел всего 5 аналогичных литературных указаний и прибавил к ним одно собственное наблюдение.

Большим подтверждением такой трактовки было бы установление того факта, что „низкие веки“ в семье Сме-ич были занесены не по той же линии, что и ффридрейховские гены. Однако, таким доказательством с желательной степенью точности мы не располагаем: правда, бабка пробанда А4 на снимке обнаруживает ясно приспущенные веки, но, во-первых, у нас нет сведений о состоянии век ее мужа А3, по линии которого замыкается кровное родство в этой семье, а во-вторых, известную степень опускания век обнаруживает и мать пробанда, С2, причем это низкое стояние век может быть не объясняется у нее только худобой и старческой вялостью лица.

Если все это верно, мы должны признать признак низких век в семье Сме-ич не за признак ффридрейховской наследственности. По этому поводу можно было бы вспомнить анализ сириномиелической семьи „Д“, кратко приведенный мною во 2-м издании моих „Наследственных болезней нервной системы“ (стр. 342 и след., рис. 129 и 130). И здесь „низкие веки“, при помощи анализа семейного альбома, удалось отчетливо проследить в качестве доминантной аномалии, в то время, как страдавший сириномиелией пробанд представлял тот же признак, выраженный в более резкой степени. Должно быть и в этой семье низкие веки были столь же мало дизрафическим признаком, как не являются они признаком ффридрейховской наследственности в семье Сме-ич.

Другой особенностью нашего пробанда является, как и в случае Фр-ган, отсутствие характерной деформации стоп. И здесь анализ семейного микрогенофонда объясняет нам эту особенность: стопы у матери прекрасно сформированы, также у всех исследованных теток, двоюродных братьев, сестер и у родной сестры, а у двоих (В10 и С21) имеется даже плоская стопа, и лишь у С16 появляется *pes excavatus*, переданный им и своему сыну, D17. Очевидно, ни у кого раньше не было в микрогенотипе условий, необходимых для развития экскавированной стопы; должно быть муж В10 занес в семью этот недостающий фактор.

Нам также хотелось бы думать, что дебилность пробанда стоит в связи с некоторой психической неполноценностью ее матери, должно быть, по этому же принципу плейотропно-специфического усиления тех, совершенно независимых от ффридрейховского гена, свойств, которые заложены в семейном генотипе.

Здесь же было бы уместно указать, что того условного тропизма, с помощью которого ген Шарко-Мари мобилизует микрогенотипы толстых нервов, укорочения мышц, ретракции lig. nuchae и утолщения головки ulnae, ген атаксии Фридрейха, повидимому, не обнаруживает. Каждому особому болезненному гену свойственна, повидимому, своя собственная система условно-усилительного тропизма.

Приведенный пример показывает нам, между прочим, насколько усложняется дифференциальная диагностика гетерозиготов. Их не всегда легко отличить от простых носителей семейных микроаномалий; кроме того сильно варьиabelно и выражение (экспрессивность), и проявление (пенетрантность) гетерозиготной структуры. Здесь настоятельно необходима дальнейшая систематическая работа. Легко понять, какое большое медико-евгеническое значение должна иметь эта работа.

#### § 24. Полая стопа в семье с атаксией Фридрейха.

##### Анализ семьи Дол-вых

Если наши точки зрения правильны, и отсутствие *pedis excavati* у Фр-ган и у Сме-ич объясняется тем, что в ближайших ветвях их семей случайно не оказалось налицо соответствующего микрогенотипа, мы в праве были бы ожидать встретить этот микрогенотип — и не только у гетерозиготов, а и у генотипически нормальных, — в тех случаях, когда пробанд обнаруживает типическую деформацию. Действительно, такого рода семью нам удалось подробно изучить в течение последнего времени, причем анализ отдельных фактов вполне подтвердил наши теоретические предположения.

Дело идет о больном Дол-ве, который поступил в нервную клинику Института для усовершенствования врачей осенью 1933 года по поводу тяжелой фридрейховской атаксии, развитой в довольно типичной форме (за исключением несколько необычной степени расстройств чувствительности). Случай при анализе семьи (см. рис. 37) оказался спорадическим, больной же — происходящим от кровного брака (брак двух двоюродных). Многие члены этой очень людной семьи оказались живущими в Ленинграде, и нам удалось лично обследовать 14 из них. Семья — чисто еврейская. Та линия ее, по которой замыкается кровное родство, происходит из местечка Монастырщина б. Смоленской губ.

## Пробанд Ошер Дол-в., 18 лет.

До 9 лет был здоров (болел только *favus'om*), в этом возрасте получил „грипп“, после которого сразу, „как только встал с постели“, развилось какое-то

нервное заболевание: ослабели руки и ноги, в последних потерялась чувствительность, ходить не мог, руки сильно дрожали; постепенно началось и продолжительное время прогрессировало улучшение; к 11 годам стал ходить почти совсем хорошо, только „свои“ замечали еще остававшуюся неправильность походки. Воспаление легких, перенесенное в 14-летнем возрасте, не ухудшило процесса, но с 17 лет постепенно, уже без всякого внешнего повода, стала нарастать шаткость походки; присоединившийся грипп еще ускорил ухудшение; летом, после солнечных ванн, два раза наступала некоторая ремиссия, сменявшаяся, однако, в дальнейшем новым ухудшением. С год, как уже не может ходить. Последнее время плохо питался и очень ослабел. Каких-либо болей, парестезий, головокружений нет. Шум в ушах. Память сохранена хорошо. Интеллект, во всяком случае, не ниже среднего. В детстве временно заикался, затем заикание прошло. Правша. Болезнь долго называли „детским параличом“, и только по приезду в Ленинград врачи определили будто бы „заболевание задних столбов спинного мозга“.

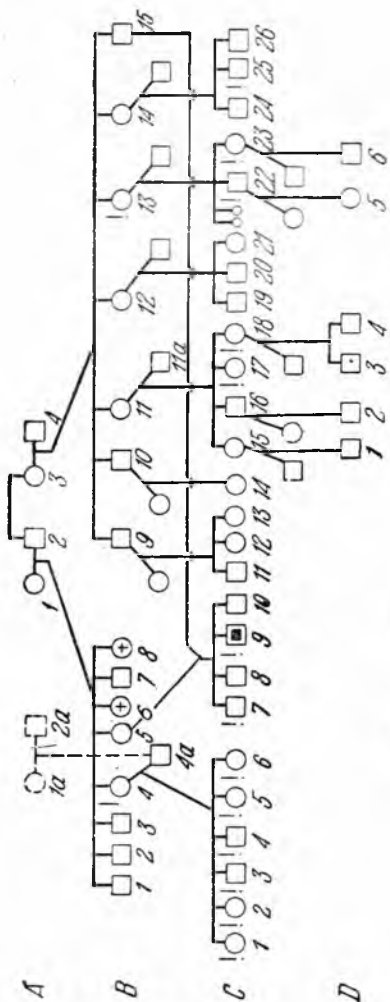


Рис. 37. Схема семьи Дол-вых с болезнью Фридрейха

носа и виски (см. рис. 38 и 39). Значительная аномалия прикуса: клыки расположены позади боковых резцов, в виде второго ряда зубов.

Со стороны черепных нервов — относительная недостаточность левого *m. recti externi*; частые излишние содружественные движения в области нижних ветвей лицевого нерва (особенно левого); отклонение высунутого языка вправо, скудная мимика, прерывающаяся отдельными атактическими грима-

сами; нерезкая дизартрия атактического типа; отсутствие *masseter*-рефлекса. Функции остальных двигательных нервов сохранены, в частности, нет никаких намеков на нистагм, зрачки равномерны, реакции их сохранены.

*Lig. nuchae* нормально. *N. auriculares magni* прощупываются в виде тоненьких узких шнурков. Рентгенологически  $L_5$  и  $S_1$  нормальны, на  $C_7$  отмечается некоторое увеличение поперечных отростков. Вся спина, особенно по средней линии, покрыта светлыми волосками. Брюшные рефлексы отсутствуют.



Рис. 38.

Верхние и нижние конечности диффузно похудевшие, однако, во всех сегментах сила сохранена полностью. Из рефлексов нижних конечностей сохранены только *biceps*-рефлексы, рефлексы нижних конечностей угасли, из патологических получается только непостоянный феномен *Оппенгейма* с обеих сторон. Резкая атаксия всех 4 конечностей, усиливающаяся при закрывании глаз. Фибрилляций, хорейатических движений нет. Механическая мышечная

возбудимость нормальна, сильные мышечные валики. Нервные стволы при ощупывании нормальны. Цианоз обеих стоп. Стоять без посторонней помощи не может. Сидя, резко шатается. При поддержке ходит, как тяжелый атактик.

Левая кисть — радиальная, правая — средней формы между радиальной и ульнарной, с обеих сторон (больше слева) клинодактилия 2-го и 4-го кну-три, довольно резко выражена (сильнее слева), отчасти фиксированная кампто-



Рис. 39.

дактилия всех пальцев, усиливающаяся к мизинцам, укорочение межпальцевых мембран между 1-м и 2-м пальцами, головки ulnae несколько увеличены, особенно слева.

Имеется небольшая ретракция сгибателей предплечья, особенно правого. Брюшки двуглавых мышц плеча не укорочены. Res excavatus выражен весьма отчетливо на обеих ногах (см. рис. 40), он сопровождается резким гриффом пальцев, причем грифф 2-го — 5-го пальцев выражен резче, чем грифф 1-го. Синдактилии нет. 1-й и 2-й пальцы одинаковой длины. Между 4-м и 5-м справа,



и между 4-м и 5-м слева дуга, соединяющая верхушки пальцев, делает резкий уступ. Пальцы пассивно не могут быть выпрямлены. Других ретракций нет. Брюшки *m. gastrocnemii* особенно не укорочены.

Имеется значительное понижение поверхностной и глубокой чувствительности на всем теле, кроме головы, вибрационная же чувствительность резко ослаблена и на голове. Имеется тяжелое расстройство чувства пассивных движений. Болевая и термическая чувствительность сохранена несколько лучше, чем тактильная, которая глубоко расстроена на всех 4 конечностях и на туловище.

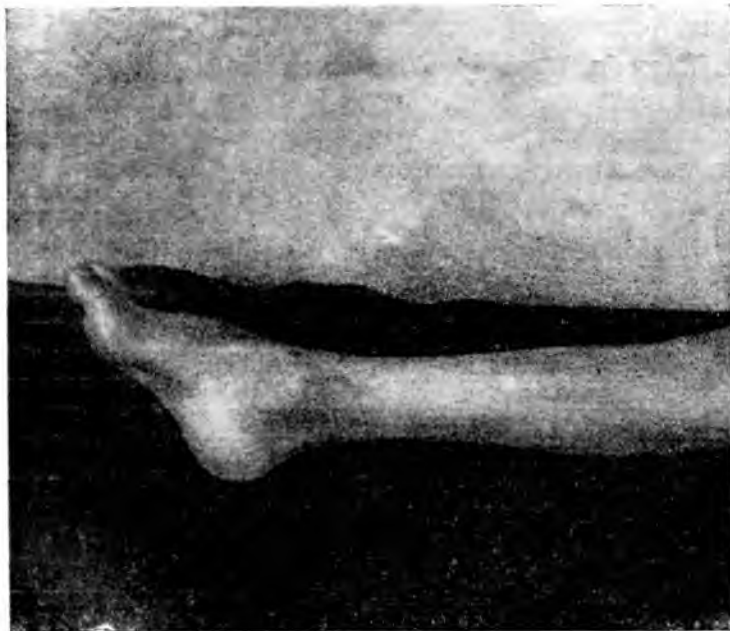


Рис. 40.

Расхождения *m. recti abdominis* или грыж нет. *Genitalia* без изменений. Cremaster-рефлексы отсутствуют. Сфинктеры нормальны. *A. dorsalis pedis* хорошо пульсирует. Исследование крови и спинномозговой жидкости не обнаруживает изменений, также нет изменений при исследовании сердечно-сосудистой системы.

В дальнейшем состояние больного, отчасти под влиянием упражнений, улучшалось. Атаксия сделалась менее резкой, больной стал кое-как передвигаться без посторонней помощи. Начал без поддержки стоять, причем обнаружилось, что имеется и некоторая деформация позвоночника: кифотическое искривление в верхнегрудном отделе и лордотическое — в нижнем грудном и поясничном.

Данные о семье Дол-вых представляются в следующем виде: А2 и А3 умерли оба в старости. Походка у них была, по-видимому, нормальной. Более детальные сведения о них отсутствуют.

В1 был „неудачник“; несмотря на свои способности, ничем не мог заняться; „чудак“, „полусумасшедший“; покончил жизнь самоубийством; в семейных преданиях эти его особенности ставились в связь с его неудачной женитьбой.

В2 и В3, по-видимому, здоровы; как и все мужчины в этом поколении, остались холостяками.

В4, Хая, была исследована лично. У ней нет ясных признаков фридрейховидной структуры, но так как некоторые из ее детей обнаруживают такого рода симптомы, она должна быть признана заведомой гетерозиготкой.

Ей 58 лет. Жалуются на понижение слуха, шум в ушах, головные боли, частые головокружения, боли в правой ноге, „после простуды“, общую нервность. Она низкого роста. Черепные нервы нормальны, нистагма нет, lig. p. n. chae нормально, n. auricularis magnus виден в виде узкого тяжа; все рефлексы верхних и нижних конечностей нормальны, симптома Ромберга нет; дрожаний, расстройств координации нет; на правой ноге расширены вены; обе кисти радиальные, небольшая клинодактилия 3-х, головка 1-й палец нормальна; на ногах намечена синдактилия 2—3; стопы обнаруживают несколько углубленный свод с легким гриффом 2-го—5-го пальцев. Пальцевая дуга нормальна.

В5, мать пробанда, 55 лет, по сведениям вполне здоровая, прямая.

В7, 50 лет, по сведениям — здоров.

Из братьев-сестер отца (В9—В15) была исследована только одна сестра отца (В13), в отношении остальных имеются только анамнестические сведения. В9 и В19 умерли в пожилом возрасте, остальные живы. Есть указание на то, что В10 и В11 были „сутулыми“, так же как и отец пробанда, В15. В11 была очень малого роста, В9—В14 — „среднего“ роста, а В10 и В12 определяются даже как „высокие“ (отец этих братьев-сестер, А4, был высок ростом).

В13, 60 лет, была исследована лично. Имеются основания считать ее гетерозиготной по фридрейховскому гену. К сожалению, результат исследования заставляет предполагать у нее, кроме того, наличие перенесенного сифилиса, благодаря чему естественно затрудняется трактовка отдельных данных неврологического исследования.

Она невысокого роста; по ее словам, очень быстрая, подвижная, ловкая, — при исследовании обращает на себя внимание, наоборот, несколько спаянная поза и походка. Жалуетея на боли в животе, по описанию похожие на табические кризы. Зрачки узки, полигональны, почти не реагируют на свет, на аккомодацию реагируют живо. Нистагма нет. Резко снижены, почти до полного отсутствия, все 3 рефлекса верхних конечностей. При пальце-носовой пробе ясная неточность (дисметрия), с выраженной наклонностью к ритму (атаксия не табического типа). Ясная адиадококкинезия обеих рук. Небольшой с. Ромберга. Кифоз грудного позвоночника. Коленные и Ахилловы рефлексы сохранены. Обе кисти ульнарны, со стороны пальцев только старческие артригические изменения; lig. plicae, шейные нервы, головка ulnae — нормальны. С обеих сторон — полая стопа обычной средней степени с гриффом 1-го—5-го пальцев (грифф 1-го пальца выражен сильнее, чем это встречается иногда в здоровом населении). Длина ножных пальцев нормальна.

Первые две беременности у этой больной закончились выкидышами.

Об отце больного, В15, имеются следующие сведения: ему 55 лет, он болен туберкулезом коленного сустава и катарром желудка, походка у него нормальна, но он „сутул“.

Очень интересен анализ поколения С1—С6; это поколение состоит из 2 братьев и 4 сестер; нам удалось исследовать их всех. Их мать, В4, была замужем за В4а, умершем в возрасте 56 лет от какой-то болезни сердца; более точных сведений о нем нет; мы знаем только, что он не находился в родстве со своей женой, страдал дрожанием рук и, как говорят теперь его дети, у него были „кривые пальцы“, как у его сына Якова. Глаза у него были правильно открыты, но у его матери (А1а) было от рождения опущено одно веко; в семье думают — и, повидимому, не без оснований, что конгенитальный птоз у С1 должен быть отнесен именно на счет наследственности от бабки.

Более подробная характеристика этого поколения такова:

С1, Хана, 28 лет. Здоровая, низкого роста. Родилась с опущенным веком правого глаза, — несмотря на сделанную операцию, еще и теперь остается довольно значительный птоз. Нет ничего особенного со стороны черепных нервов, в частности нет нистагма. Lig. plicae нормально, n. auricularis magnus чуть прощупывается, рефлексы рук нормальны, дрожаний нет, рефлексы нижних конечностей живые, симптом Ромберга отсутствует. Кисти переходного типа между ульнарным и радиальным, слева — клинодактилия 3-го, головка ulnae нормальна. Стопы обнаруживают несколько углубленный свод (в той степени, как это нередко встречается в здоровом населении) и легкий грифф 2-го и 5-го пальцев; синдактилии нет.

С2, Сима, 26 лет, здорова, хорошо подвижна, занимается спортом. Не-

сколько понижен слух после перенесенного отита. Имеется небольшая struma. Невысокого роста. Ничего особенного со стороны черепных нервов, нет нистагма. Рефлексы верхних и нижних конечностей без изменений, с. Ромберга отсутствует. Позвоночник нормален, lig. nuchae нормально, n. auriculares magni чуть прощупываются. Кисти радиальные. Имеется небольшая клинодактилия 3-го с обеих сторон. Чуть выдается головка ulnae. Стопы такие же, как у матери и у старшей сестры: очень легкий excavatus и грифф 2-го—5-го пальцев; пальцевая дуга нормальна.

С3, Яков, 25 лет, рабочий, страдает только хроническим насморком, вследствие чего у него с детства „хриплый голос“; ростом несколько выше, чем старшие сестры. Кроме некоторой асимметрии нижних ветвей n. facialis, нет других изменений со стороны черепных нервов. Lig. nuchae прощупывается, кожные нервы шейного сплетения нормальны, позвоночник нормален. Рефлексы верхних конечностей нормальны. Жалуются на дрожание рук („как у отца“); пальце-носовая проба действительно совершается с некоторой неуверенностью и сопровождается дрожанием; дрожание, по словам больного, усиливается при волнении. Увеличены головки ulnae. Кисти ульнарны, клинодактилия 2-го, 3-го, 4-го и 5-го пальцев очень резкая. Коленные и Ахилловы рефлексы нормальны, с. Ромберга отсутствует. Дуга пальцев нормальна, синдактилии нет, имеется не резко выраженное углубление свода стопы, но грифф 2-го—5-го пальцев более резкий, чем у остальных, с натянутыми сухожилиями экстензоров.

С4, Михаил, 21 года, жалуется на усиливающееся при волнениях дрожание рук, которое даже вынудило его переменить профессию; страдает хроническим насморком, всегда был хриплый голос, недавно подвергся операции удаления фибромы голосовых связок. Очень подвижен, хороший спортсмен. Среднего роста. Очень небольшое опущение левого верхнего века. Нет других отклонений со стороны черепных нервов. Lig. nuchae чуть прощупывается, n. auricularis прощупывается. Masseter-рефлекс сохранен. Рефлексы верхних конечностей отсутствуют, кроме очень ослабленного левого biceps-рефлекса. При пальце-носовой пробе — некоторая неуверенность и несколько дрожательных движений. Кисти радиальны, головка ulnae нормальна, клинодактилия 4-го и — в меньшей степени — 3-го; камптодактилии нет. Коленные рефлексы резко понижены, Ахилловы нормальны; с. Ромберга отсутствует. Res excavatus и грифф 1-го—5-го пальцев значительно более выражен, чем у всех остальных братьев-сестер (сильнее, чем это свойственно иногда здоровым), сухожилия экстензоров натянуты. Дуга пальцев нормальна, синдактилии нет. Чуть сутулая спина, левая лопатка несколько больше выдается.

С5, Люба, 22 лет, учащаяся, жалуется на частые головные боли; рост — 157 см. При крайних положениях глазных яблок — мелкие нистагмоидные подергивания, других изменений со стороны черепных нервов нет. Lig. nuchae нормально, n. auricularis magnus едва прощупывается. Дрожание пальцев рук, которое исследуемая сама замечает у себя, напр., когда держит чайную ложку. При пальце-носовой пробе — неточность. Рефлексы рук — без изменений. Кисти радиальные, клинодактилия 3-го, несколько вогнуты ладони, пассивная межфаланговая экстензия пальцев и абдукция 1-го пальца ограничены. Небольшой кифоз верхне-грудного отдела позвоночника. Несколько выдается os sternum. Рефлексы нижних конечностей живые, с. Ромберга отсутствует, стопы обнаруживают ту же степень полой стопы и небольшой грифф 2-го—5-го пальцев

что и у старших 2 сестер и у матери. Сердце расширено влево. 1-й тон сердца нечет.

С6, Бася, 17 лет, считается здоровой. Роста низкого. Нет ничего особенного со стороны черепных нервов. Lig. puchae чуть прощупывается, n. auricularis — в норме. Рефлексы верхних конечностей пальцо (невысокие); коленные — низкие, даже с приемом Ендрассика; Ахилловы — нормальные. Дрожаний нет. Кисти ульнарные, клинодактилия 4-го и 5-го, ладони нормальные, легкая камптодактилия, усиливающаяся к мизинцам. Головка ulnae нормальна. Стопы обнаруживают углубление свода в несколько более сильной степени, чем у старших 2 сестер; грифф пальцев, наоборот, почти не выражен, есть только некоторая экстензия основных фаланг 1-го—5-го пальцев. Дуга пальцев делает уступ между 3-м и 4-м. Позвоночник без изменений, 2—3 покачивания в начале исследования с Ромберга.

Следует прибавить, что все эти исследованные (так же, как и все остальные исследованные члены семьи Дол-вых) были правшами.

Из поколения самого пробанда (С7—С9) мы могли исследовать только его старшего брата.

С7, Лев, 22 лет, считается здоровым; правая нога ампутирована в детстве выше колена, по поводу несчастного случая. С детства отмечает дрожание рук, мешающее ему, когда он старается сделать какое-нибудь точное движение. Он среднего роста, череп и лицо правильно сформированы, прикус нормален, переносица и виски заросшие. Со стороны черепных нервов отмечается только периодически появляющаяся асимметрия в иннервации нижних ветвей лицевого нерва ( $s > d$ ). Lig. puchae и n. auricularis magnus без изменений. Рефлексы верхних конечностей все снижены, а правый biceps-рефлекс и вовсе не получается. Пальце-носовая проба неточная, с мимопаданием, сопровождается легким дрожанием, — симптом этот совершенно идентичен с тем, что наблюдается у Михайла; в обеих руках — адиадокинез. Кисти средние между ульнарными и радиальными, слева клинодактилия 3-го, ладони широкие и плоские, головки ulnae нормальны. Сухожильные рефлексы на левой ноге нормальны, свод стопы нормальный, но имеется довольно значительный грифф 2—5 пальцев, и несколько натянуты сухожилья экстензоров; синдактилии нет; пальцевая дуга с уступом между 4-м и 5-м. С. Ромберга нет. Правша.

С8, 20 лет, по имеющимся сведениям „малорослый“ и „слабоумный от рождения“; не мог учиться, речь развита; сутул.

С9 — пробанд.

С10 — 16 лет, считается здоровым, но на одной руке от рождения отсутствуют пальцы.

Из двоюродных братьев-сестер пробанда по отцовской линии имеются сведения не о всех. Так, нет почти никаких сведений о С11—С13 (повидимому, здоровы). С14, 30 лет, „идиотка“, будто бы после воспаления мозга, перенесенного в возрасте  $1\frac{1}{2}$  лет; у нее увеличена голова, она плохо ходит и плохо говорит.

Лучше известна группа С15—С18.

С15 — повидимому, здорова.

С16 — повидимому, здоров, врач; по словам сестер, он „выше среднего роста“, но у него имеется кифоз.

С17 и С18 — обе очень малого роста; это — дети В11, которая сама отличалась наиболее низким ростом в ряду своих братьев-сестер и была кроме того замужем за В1а (из чужой семьи), также очень малорослым.

С17. Сима, 37 лет, врач, очень активная и способная, считает себя здоровой, делает большие пешие прогулки (Военно-Грузинская дорога), руки „твердые“ и не дрожат (операции!). Очень низкого роста (136 см, размах рук — 136 см), крупная голова, очень маленькие кисти и стопы. Нет никаких уклонений со стороны черепных нервов, lig. nuchae и n. auricularis magnus. Кисти радиальные, с обеих сторон клинодактилия 5-го, головки ulnae не увеличены, рефлексы рук нормальны, нет ни адиадокинеза, ни дисметрии, ни дрожаний; рефлексы нижних конечностей нормальны; стопы с нормальным сводом, без гриффа пальцев, без синдактилии, с нормальной длиной пальцев, с Ромберга отсутствует.

С18, ее сестра 36 лет, также врач, с вполне сохраненной подвижностью, несколько более высокого роста (144 см, размах рук — 146 см), также с крупной головой и лицом и маленькими ручками и ножками. По сложению она очень напоминает старшую сестру, хотя у нее русые волосы и серые радужки, в то время как у старшей и волосы и радужки темные. Нет никаких изменений со стороны черепных нервов и шеи. Дрожания рук нет. Координация нормальна. С Ромберга отсутствует. Рефлексы верхних и нижних конечностей сохранены. Головки ulnae несколько увеличены с обеих сторон. Ульнарные кисти с клинодактилией мизинцев. Лет с тринадцати развился кифоз грудного отдела позвоночника, в настоящее время он развит достаточно отчетливо, но, повидимому, перестал прогрессировать. Стопы: свод нормален, гриффа, синдактилии нет, пальцевая дуга обрывается между 1-м и 2-м и между 3-м и 4-м

О поколения С19—С21 точных сведений нет. Повидимому, они здоровы.

Из детей В13, болевшей, повидимому, сифилисом (см. выше), мы имели возможность исследовать обоих, причем у старшего оказалась не исключенной возможность конгенитального сифилиса, младшая же оказалась в этом отношении, повидимому, вполне свободной.

С22, 33 лет, врач, считает себя очень нервным, но других жалоб не высказывает. Он ниже среднего роста. Из неврологических симптомов обнаруживает при исследовании несколько вяловатые световые реакции зрачков и неравномерность коленных рефлексов ( $s > d$ ). Этот последний симптом и представляет большую трудность для трактовки, так как он мог бы идти за счет возможного конгенитального сифилиса, так же как и за счет возможной фридрейхойдной наследственности. Однако, других признаков этой последней

у него не найдено: С. Ромберга отсутствует, нет ни дрожания, ни дисметрии. Из мелких дисплазий; ямочка на подбородке (повидимому, от отца), радиальные кисти; головка ulnae, пальцы, lig. piscae, p. auricularis magnus, позвоночник — нормальны; свод стопы почти совершенно нормален, но 2—5-е пальцы находятся в позе чуть намеченного гриффа. — Случай остается таким образом для нас диагностически неясным.

Младшей сестре (С23) 28 лет, по профессии она статистик. Очень подвижная, ловкая; жалуется только на нервность в связи с болезнью ребенка (туберкулез позвоночника). Она низкого роста, нет никаких уклонений ни со стороны черепных нервов, ни со стороны нервов и сухожилий шеи. В руках нет ни дрожания, ни расстройств координации, ни адиадококкинеза; рефлекс верхних конечностей нормальны, кисти ульнарны, ulnae нормальны, клинодактилия 5-х. Позвоночник без изменений. Сухожильные рефлекс нижних конечностей сохранены. С. Ромберга отсутствует. Стопы: чуть подчеркнут свод стопы, небольшой грифф 2-го—5-го пальцев, уступ между верхушками 4-го и 5-го, синдактилии нет.

Наконец, был лично исследован С25 (его старший и младший братья, повидимому, здоровы).

С25, Александр, 21 года, служащий, считает себя здоровым. Роста ниже среднего. Со стороны черепных нервов ничего особенного не обнаруживается. Гипопластичны верхние клыки (прорезались в возрасте около 15 лет). Шейные нервы нормальны. Lig. piscae короткие. Дрожания рук нет, координация движений рук сохранена. Рефлексы рук сохранены. Головки ulnae увеличены, кисти ульнарные, очень небольшая клинодактилия 4-х. Позвоночник нормален. Коленные и Ахилловы рефлексы нормальны, с. Ромберга отсутствует. Стопы с чуть подчеркнутым сводом и очень легким, но ясным гриффом 2-го—5-го пальцев, однако, без гриффа 1-го пальца. Имеется намек на синдактилию 2-х—3-х. Дуга пальцев делает уступ между 2-м и 3-м и между 4-м—5-м.

Что касается поколения D, то оно представлено детьми, не достигшими 10-летнего возраста. Кроме D6, больного туберкулезом позвоночника, все остальные, повидимому, здоровы.

Впрочем, лично никто из них исследован не был.

Приводим в качестве *resumé*, *status*'ы этих здоровых родственников нашего больного (см. табл. 5).

Кого же из этих родственников считать за гетерозиготов?

Здесь мы снова встречаемся с затруднениями, совершенно аналогичными тем, с какими мы встречались при анализе предьидущей семьи. У всех исследованных родственников, кроме двух сестер С17 и С18, мы могли обнаружить ту или иную степень полой стопы, *resp.* гриффа пальцев; те двое, у которых не было этого симптома, отличались, однако, аномалиями иного рода; одна имела кифоз и обладала очень малым ростом, другая обладала ростом исключительно низким. У каждого было,

таким образом, нечто „фридрейховское“ в status'e: в каком-либо одном или в нескольких отношениях status этот как-то напоминал характерные и специфические фридрейховские особенности пробанда. Легче всего было бы поэтому, рассуждая чисто формально, зачислить всех исследованных нами членов семьи в группу субъектов, гетерозиготных по фридрейховскому гену.

Однако, если не считать брата самого больного, их все же остается 13. Возможность того, что все 13 обнаружат данный признак при элементарной вероятности его равной  $1/2$ , очень мала (0,00012). Практически мы можем считать почти совершенно невероятным такое распределение. Очевидно, стало быть, и здесь не все то, что похоже на патологическую характеристику пробанда, связано с фридрейховским геном. Среди всех этих людей должны быть как гетерозиготы, так и нормальные гомозиготы. Имеются ли, однако, у нас достаточные основания для их различения?

Хотя и с известной степенью условности, вопрос этот, по видимому, все же может быть разрешен в большинстве случаев. Мы кладем в основу диагностики гетерозигот обнаружение таких неврологических симптомов, как дисметрии, адиадококинеза, сколько-нибудь резкой гипо- resp. арефлексии, также диспластических симптомов в той степени, как это несвойственно здоровому населению. Такие признаки были найдены у С3, С4, С5, С6, С7, С18, В13. Их не было найдено у В4, С1, С2, С17, С23 и С25 (С22, как мы видели выше, остается в этом отношении спорным случаем, а поэтому мы его и не будем брать во внимание при последующих подсчетах). Однако, В4, как мать заведомых гетерозигот, конечно, и сама должна трактоваться, как гетерозиготная с слабым проявлением своей генотипической аномалии. Тогда первых мы получаем всего 8, а вторых — 5, а если мы отбросим брата пробанда, — первых 7 и вторых 5. Такое распределение уже отлично укладывается в ожидаемые отношения при менделировании среди 12 субъектов какого-либо мономерного гена, имеющего шансы обнаруживаться в 50% случаев.

Здесь представляется интересным более детально проследить наследственную передачу отдельных компонентов. Начнем анализ с хорошо исследованного потомства В4.

Среди ее потомков четверо обнаруживают некоторые чисто неврологические симптомы, которые мы условились расценивать,



ТАБЛИЦА 5  
Распределение аномалий среди родственников больного Дол-ва

	Ромберг	Тремор рук	Dysmetria	Adiadoch.	Рефлексы	Нистагм	Низкий рост	Аном. клыки	Лтроз	Пол. члнне	Кисть	Клинолакт.	Камптодакт.	Lig. nuchae	N. aur. ш.	Свод стопы	Прифф палцев	Дуга палцев	Сндл. 2-3	Позвоночная
B4											р	3			∨	exc.	2-5	N		N
C1											y=р	3			∨	exc.	2-5	N		N
C2											р	3			∨	exc.	2-5	N		N
C3											у	2,3,4,5			∨	exc.	2-5	N		N
C4											р	3+4			∨	exc.	1-5	N		N
C5											р	3			∨	exc.	2-5	N		сут.
C6											у	4+5			∨	exc.	2-5	N		виф.
C7											y=р	3			∨	N	3/4			N
C17											р	5			∨	N	4/5			N
C18											у	5			∨	N	N			N
C22											р	5			∨	N	1/2,3/4			виф.
C23											у	5			∨	exc.	2-5	N		N
C25											у	4			∨	exc.	2-5	4/5		N
B13											у	4			∨	exc.	2-5	2/3/4		виф.
Пробанд.					abs.					∨	у/р	2+4			∨	exc.	1-5	3/4/5		виф.

как наиболее доказательные в смысле признания их настоящей фридрейховской природы. Однако, замечательно, что и эти симптомы не идентичны: у одних это — гипорефлексия, у других — своеобразное сочетание дисметрии с дрожанием, у третьих — комбинация того и другого. Конечно, не случайность — то, что у разных гетерозиготов мы видим различное выражение того же гена; не случайность и то, что мать этих больных, гетерозиготка В4, оказалась фенотипически благополучным „кондуктором“. Однако, от нас сегодня еще вполне ускользает оценка тех генотипических условий, которые повинны в этой изменчивости выражения той же основной структуры *Ff*. Будем надеяться, что недостаток этих сведений объясняется отчасти тем, что нам не хватало постоянно общих точек зрения, направляющих внимание исследователя в ту или другую сторону. Вопрос этот отнюдь не является принципиально неразрешимым. Не хватает только еще хорошо собранных фактов.

Некоторым затруднением в генетической оценке „дрождания“ у С3, С4 и С5 явилось указание на то, что дрожанием рук страдал и их отец. Сами больные определенно указывали на то, что они „получили дрожание от отца“; однако, дрожание у них не вполне идентично с тем, что мы обычно встречаем при tremor essentialis hereditarius: здесь примешиваются ясные церебеллярные компоненты. Зато эта комбинация интенционного дрожания с некоторой дисметрией совершенно в той же форме повторяется у С7, который ни в каком родстве с дрождавшим В4а не состоит. Гораздо естественнее поэтому считать, что и в изучаемом поколении мы встречаем дрожание + дисметрию, как выражение фридрейховского гена.

Очень поучительна судьба полой стопы в этой генерации.

С1 и С2, повидимому, вполне свободны от гена *f*, т. е. имеют структуру *FF*. Однако, у обеих свод стопы слегка подчеркнут, а 2—5-й пальцы стоят в позе легкого гриффа; все это — в пределах того, что довольно часто можно встретить и в здоровом населении. Что же касается пяти гетерозиготов, то из них двое (В4 и С5) обнаруживают стопы и пальцы совершенно такого же строения, в то время как трое других несут эти признаки в заметно-подчеркнутом состоянии: у С3 усилен грифф пальцев, у С6 — усилена экскавация свода, а С4 обнаруживает весь синдром (углубление свода + грифф пальцев), развитый в весьма сильной степени.

Этот маленький вариационный ряд наводит нас на некоторые размышления. Что генотипическая структура  $fF$  усиливает некоторые особенности, свойственные данной семье, это в высшей степени вероятно. Однако, получается первое впечатление, что усиливает не всегда, не обязательно. Так ли это на самом деле? Точно ответить на этот вопрос мы еще не можем. Однако, необходимо иметь в виду, что как в населении, свободном от гена  $f$ , так и у индивидуумов структуры  $fF$  изучаемый признак дает ряд вариаций. Эти вариации во втором случае должны разыгрываться на более высоких степенях развития признака, чем в первом случае. Наиболее вероятно допустить, что размах вариаций в обоих этих случаях заходит за пределы друг друга, и что таким образом один и тот же фенотип может встретиться как в одном, так и в другом вариационном ряду. Лишь наиболее развитые степени признака должны рассматриваться, как свойственные только группе  $fF$  и не свойственные группе  $FF$ . К таким случаям относится, повидимому, наш гетерозигот С4. Более же легкие степени признака совершенно свободно могут встретиться как в одной группе, так и в другой, и с этой точки зрения совершенно неудивительно, что внешняя форма аномалии у В1 и С5 ничуть не больше той, которая была найдена у генотипически здоровых С1 и С2.

Если мы начнем с этой точки зрения расценивать других родственников Дол-ва, мы увидим, что и здесь, кроме упомянутого выше спорного случая С22, еще четверо (С7, В13, С23 и С25) обнаруживают ту или другую степень полой стопы. Из них двое (С7 и В13), повидимому, гетерозиготы; двое других (С23 и С25) не представляют доказательных признаков наличия гена  $f$ . В соответствии с этим двое первых обнаруживают несколько усиленную форму аномалии (довольно значительный грифф пальцев с несколько натянутыми сухожилиями экстензоров у С7 и грифф 1-го пальца у В13), в то время как двое вторых обнаруживают ту же ничтожную степень аномалии, что и вышеописанные В4, С1 и С2. Повидимому, и здесь, как только гетерозиготная структура  $fF$  попадает на наследственную почву с микрогенотипом полой стопы, она „мобилизует“ этот признак, приводя к реализации его более развитых степеней.

Однако, это наблюдается не во всех ветвях сомы: в поколении С17—С18 мы встречаемся с иным генотипическим фоном: у обеих сестер свод стопы и положение пальцев совершенно

нормальны. Младшая из этих сестер, с довольно значительным кифозом, повидимому, гетерозиготна: у старшей мы не находим указаний на гетерозиготность по фридрейховскому гену. Интересно, что в данной семейной ветви, где нет таким образом соответствующего микрогенотипа, гетерозиготная фридрейховская структура не смогла вызвать ни полой стопы, ни гриффа пальцев.

Итак, совершенно очевидно, что генотип полой стопы распространен в семье Дол-вых значительно шире, чем самый ген фридрейховской атаксии. Этой особенностью семьи и объясняется, очевидно, как тот факт, что гетерозиготность излюбленно выражается здесь в *pes excavatus*, так и тот факт, что сам наш пробанд обнаруживает симптом этот в развитой форме.

Другие признаки прослеживаются в этой семье не столь отчетливо.

Чуть кифотическую спину обнаруживают двое двоюродных братьев-сестер по материнской линии (С4 и С5); в семье отца признак этот развит, повидимому, значительно более резко: он сильно выражен у В13 и С18; кроме того, он анамнестически прослеживается у В10, В11 и В15, — очевидно у трех последних имелись достаточно выраженные аномалии позвоночника, так как мелкие степени кифоза анамнестически обычно не выявляются. Аномалию позвоночника представляет и сам пробанд, хотя и не в столь тяжелой степени.

Весьма интересно далее проследить ход низкорослости, тем более, что в литературе о болезни Фридриха есть отдельные указания на то, что этим больным иногда бывает свойствен низкий рост.<sup>1</sup> С другой стороны, всякий, видевший достаточное число фридрейховских атактиков, прекрасно знает, что они все не обязательно должны быть маленького роста.

И здесь перед нами отчетливо встает характеристика всей семьи Дол-вых, как семьи очень малорослой. Все исследованные нами женщины очень низкого роста, мужчины — ниже среднего роста. Пробанд выделяется особенно низким ростом. Но еще более низким ростом отличаются две сестры С17 и С18.

---

<sup>1</sup> В монографии Молляре находим следующие указания: комбинации фридрейховской атаксии с инфантилизмом описывали Эзьер, Маргаро и Брюгероль (Euzière, Margaro, Brugairolles, 1919, 26) также Бенелли, Цукарелли, Фурто и Донати (Benelli, Zucarelli, Fourteau et Donati, 1927 1); в их случаях имел место так наз. инфантилизм типа Лоррена (Lorrain), пробанд был ростом в 1 м 41 см. Мюллер (37) (Müller, 1907) указывал также в свое время на то, что часто фридрейховские больные отличаются низким ростом.

из которых первая имеет рост всего в 136 см. При этом для нас понятна и причина уменьшения роста в этой генерации: не только мать их, Дол-ва (В11) отличалась наиболее низким ростом в ряду своих братьев-сестер, но и отец их (В11а) был исключительно мелким. Очевидно, низкий рост во всей этой семье вовсе не является одним из плейотропных выражений гена  $f$ , а совершенно от этого гена независим. Однако, гомозиготная структура  $ff$  этот признак, повидимому, еще усиливает. Проследить значение гетерозиготной структуры  $fF$  в отношении этого признака нам, однако, не удалось: гетерозиготы не более мелки, чем гомозиготно-здоровые, а в поколении С17 — С18 оба эти признака даже как будто расходятся у обеих сестер.

При такой трактовке вопроса для нас может сделаться понятным, каким образом фридрейховские больные могут обнаружить подчас очень низкий рост, а в большинстве случаев они этого признака лишены. Болезнь Фридрейха, если было бы позволено так выразиться, не „уменьшает рост“, а „усиливает низкий рост“. Если этого последнего генотипа в семье или у пробанда случайно нет, больной вовсе не обязательно должен быть ниже среднего роста. Здесь, может быть, происходит нечто вроде того, что мы могли заподозреть при анализе семьи Сме-ич в отношении связи болезни Фридрейха с умственной отсталостью: если нет соответствующих наследственных условий, интеллект может сохраниться полностью, в противном случае мы можем наблюдать в комбинации с болезнью Фридрейха разнообразные состояния более или менее глубокой олигофрении.

Так же, повидимому, может быть объяснен и ряд случайных дисплазий, столь часто встречающихся у этих больных. Так, наш больной Дол-в обнаруживает асимметрию лицевого скелета, неправильности черепа, резкую аномалию прикуса. „Нормальных“ гомологов для этих дисплазий мы в семье Дол-вых не нашли, но мы их и не искали, ограничив изучение аномалиями, описываемыми выше. Лишь у одного двоюродного брата (С25) мы нашли несколько сходную, но менее развитую, чем у пробанда, аномалию в строении верхних клыков.

Замечательно, что почти ни у кого из исследованных родственников мы не нашли нистагма, даже в его слабой, „физиологической“ степени (за исключением двоюродной сестры больного, С5). Это хочется опять-таки поставить в связь с тем, что

и у самого пробанда отсутствует этот симптом, в общем нередкий при фридрейховской атаксии.<sup>1</sup>

Остается добавить, что в семье Дол-вых, как и в семье Сме-ич, какого-либо условно-плеiotропного действия гена *f* в отношении микрогенотипов толстых нервов, ретракции lig. piscae, перонеального недоразвития стопы, увеличения головки ulnae и синдактилии обнаружить нам не удалось, хотя эти микроаномалии и встречались там и сям в обеих этих семьях. Может быть, клинодактилия (С3) и, еще вероятнее, камптодактилия (С5 и С6) связаны с фридрейховским геном положительным его действием, но для окончательного суждения об этом у нас еще не хватает хорошо проверенного материала. Ульнарная или радиальная кисть расщепляется, повидимому, совершенно независимо от фридрейховского гена, и на степень выражения этого признака ген *f* не оказывает никакого действия. Что касается, наконец, птоза, то он проник в одну из боковых ветвей семьи Дол-вых, повидимому, от кровно с нею не связанного В4а и мог быть обнаружен только у двоих братьев-сестер из поколения С1 — С6.

## § 25. Заключительные замечания

Анализом этих 5 семей мы закончим наши иллюстрации. Из этих примеров ясно вытекает та новая манера рассматривать и оценивать найденные факты, которая, как мне кажется теперь, неизбежно должна заменить собою наш обычный ход рассуждения. Кроме того, мы в состоянии теперь сделать еще два небезынтересных вывода, с достаточной ясностью вытекающих из сопоставления даже этого небольшого материала.

1. Если мы вспомним форму стоп и пальцев у 2 генотипически здоровых братьев-сестер из семьи Жив-ских с спастической параплегией, у 2 генотипически здоровых братьев-сестер из семьи Буг-вых с амиотрофией Шарко-Мари и у 4 генотипически-здоровых двоюродных братьев-сестер из фридрейховской семьи Дол-вых, мы увидим у всех этих 8 субъектов совершенно ту же особенность: слегка подчеркнут против нормы свод стопы, чуть намечен грпфф пальцев. Это свойство, или вернее, эта идентичность, не должны нас, однако, ни в малейшей степени теперь смущать: это есть не „сходные состоя-

<sup>1</sup> Сока (Soca) находил нистагм у фридрейховских больных в 70%.

ния“, а „одно и то же состояние“. Эти, казалось бы разного происхождения случаи генетически сродни прежде всего друг другу, а вовсе не совершенно различным болезням, встречающимся в этих различных семьях. Основные абиотрофические гены во всех этих трех различных семьях привели к реализации весьма резко выраженной и весьма однообразной фридрейховской стопы во всеми ее классическими компонентами. В этих разного происхождения фридрейховских стопах есть, оказывается, некоторый общий для всех этих случаев генотипический компонент, — отсюда их столь большое сходство. Так могут быть в конце концов отчасти расшифрованы явления конвергенции и неспецифичности малых признаков, которые всегда являлись до сих пор камнем преткновения для биологического понимания клинических фактов. С4 из семьи Дол-вых с резким *res excavatus*, гриффом пальцев и значительной гипорефлексией разве не напоминает до последней степени аналогичные заторможенные случаи из семей с амиотрофией Шарко-Мари, например, случай, цитированный выше под № 7, на стр. 26? Теперь только делается для нас понятным это сходство.

2. Мы указали выше, что „иллюстраций“ к нашему рассуждению пока еще, к сожалению, больше, нежели „доказательств“. Однако, накапливая примеры, мы тем самым, в конце концов, оказывается, подходим и к настоящим доказательствам. Именно, чем больше встречается нам случаев, подтверждающих теорию, тем все меньшей делается вероятность для объяснения всех этих явлений одной только случайностью. В самом деле, попробуем приложить теорию вероятности не к анализу одной какой-либо семьи, а ко всему приведенному выше материалу. Вспомним, что расщеплению с шансом на 50%-ое появление признака должны подвергаться (если считать только лично обследованных) из семьи Жив-ских четверо, из семьи Буг-вых — 6, из семьи Сме-ич — 8, из семьи Дол-вых — 12. Всего, таким образом, этот ряд состоит из 30 субъектов, при этом, как мы видели выше, каждый из них, обнаруживает в миниатюре какую-либо аномалию, свойственную в более развитой степени соответствующему пробанду. Вероятность того, что все 30 будут обнаруживать данный признак, при элементарной вероятности его равной  $1/2$ , будет равна  $(1/2)^{30} = 0,00000000096$ , — что практически, разумеется, равносильно полной невероятности.

Значит, можно считать теперь уже точно доказанным, что мы не имеем права рассматривать всякий „малый признак“ в семье, аналогичный развернутому признаку большого пробанда, как обусловленный в какой-либо заторможенной форме тем же самым болезненным геном, а, стало быть, действительно необходимо было искать каких-либо новых объяснений для этого факта. При нашей же трактовке из этих 30 людей лишь 18 должны быть признаны несущими основной абиотрофический ген, а 12 — его лишенными, — пропорция, конечно, гораздо более допустимая: вероятность того, что какое-либо событие, обладающее элементарной вероятностью, равной  $\frac{1}{2}$ , встретит при 30 независимых испытаниях не меньше 12 раз, близка к  $\frac{1}{10}$  (0,097); или иначе: на нашем примере, где мы должны были бы — при допущении мономерного расщепления — ожидать найти больных и здоровых по  $15 \pm 2,74$ , наше отклонение от ожидаемой величины (3) оказывается заключающимся в пределах тройной средней ошибки ( $\pm 8,22$ ), то есть распределение полученного материала не противоречит такого рода допущению.

Эти подсчеты не доказывают, конечно, еще правильности нашей точки зрения, но они показывают, во всяком случае, что наше объяснение вполне вероятно, в то время как попытка приложить к нашему материалу наши прежние методы оценки привела бы нас неизбежно к вполне неприемлемым выводам.

Изложенные точки зрения, открывая перед нами некоторые новые перспективы, тем самым обязывают нас к чрезвычайно упорной и систематической дальнейшей работе, проводимой под совершенно особым углом зрения. Как мы видим, главной и центральной темой этих дальнейших работ должен быть вопрос о взаимоотношении аномальных генов у человека. Все изложенное выше является, вероятно, лишь одним из частных случаев тех закономерностей, которые удастся в этой области установить. Область приложения этих закономерностей, вероятно, значительно шире того узкого круга нескольких наилучше изученных клинических форм, в котором мы все время вращались. Нам думается, что изложенные в этом исследовании вопросы должны будут на ближайшее время в значительной степени овладеть вниманием неврогенетиков.



## § 26. Выводы

Возобновляя в памяти еще раз содержание этой работы, мы можем следующим образом формулировать наши основные позиции.

1. Темой исследования является известный факт крайнего разнообразия и обилия всевозможных то более мелких, то более крупных отклонений от среднего болезненного типа. Это явление красной нитью проходит через все фактическое содержание гередитарной невропатологии. Как известно, оно и давало в свое время повод для построения когда-то весьма распространенных гипотез о „переходных формах“ и о внутреннем единстве больших неврологических синдромов („атактическая гередедегенерация“, „спастическая гередедегенерация“ и т. п.). Гипотезы эти, как известно, не удержались. Объяснение самого факта оставалось, однако, все время слишком расплывчатым и общим.

2. Естественно, конечно, что в поисках за возможным разрешением этого вопроса приходится ближе подойти к области взаимоотношения между отдельными аномальными генами у человека. Необходимой предпосылкой для этого является, однако, некоторая законченность и первоначальная систематизация фактов в учении об основных мутационных генах в нервной патологии. В настоящее время можно считать, что этот первоначальный период близится к завершению, что кое-какими сведениями в этой области мы уже располагаем, что и дает нам право переходить постепенно к анализу более сложных фактов.

3. Явления фенотипического полиморфизма в гередитарной невропатологии не поддаются единообразному для всех случаев толкованию и не всегда легко распознаются. В частности, представляется особо важным отчетливо отграничить явления настоящего полиморфизма (т. е. вариаций в выражении заведомо одного и того же основного болезненного фактора), от действия в разных случаях сходных, но не идентичных мутаций. Задача затрудняется особенно благодаря тому, не раз уже установленному обстоятельству, что один и тот же признак может характеризовать то действие особого наследственного фактора, то индивидуальную вариацию выражения одного и того же основного гена (напр., позднее начало процесса или появление рудиментарных форм).

4. При сколько-нибудь больших родословных задача эта, однако, может быть удовлетворительно разрешена (необходим учет вероятностей). В тех случаях, когда полиморфны случаи, происходящие из одной и той же семьи, очевидно, мы имеем перед собою пример настоящего полиморфизма. Только эти случаи и подвергаются в дальнейшем изучению.

5. Изменчивость в выражении гена может быть разделена на изменчивость качественную (альтернативную) и количественную; деление это, однако, условно. В дальнейшем изложении речь идет, главным образом, о второй форме изменчивости.

6. Изменчивость выражения основных наших мутационных („абиотрофических“ или „полуметальных“) генов определяется различными факторами: 1) известное значение имеет здесь неодинаковое в разных случаях влияние окружающей организм среды, 2) вероятно еще большее значение имеет здесь влияние всей остальной наследственной массы („генотипическая среда“). Не без основания мы можем предполагать в этой последней возможность нахождения определенных генов модификаторов, расщепляющихся независимо от основного гена. Однако, кроме этих двух возможностей, а также кроме, повидимому, весьма редкой возможности новой внутрисемейной трансгенации, остается большая группа случаев, для понимания которых только что приведенные общие формулы оказываются недостаточно точно объясняющими всю пестроту наблюдаемых фактов. Мы видели себя поэтому вынужденными сделать попытку нового объяснения некоторых явлений полиморфизма в патологии, в качестве частного случая полиморфизма, не исключаящего, конечно, двух приведенных выше возможностей.

7. Полиморфизм выражения может быть прослежен по всем решительно наследственным болезням нервной системы. Для нижеследующего анализа является, однако, особенно важным тот факт, что полиморфизм этот, как оказывается, резко усиливается там, где мы встречаем слабо выраженные или рудиментарные случаи, например, при торможении выражения доминантного гена и особенно при образовании гетерозиготных структур в случае рецессивных заболеваний.

8. При этом последнем виде изменчивости резко бросаются в глаза: весьма малая специфичность развивающихся

таким образом признаков, в которых остается часто только очень небольшое сходство с данным основным заболеванием; далее, весьма распространенные здесь явления конвергенции, когда ослабленные выражения различных генов делаются весьма сходными (если не вполне идентичными) друг с другом; и наконец, весьма часто наблюдаемая здесь излишняя против ожидаемой насыщенность мелкими патологическими признаками членов пораженной семьи. Между прочим, явления неспецифичности и конвергенции в этой области фактов приводят к тому, что эти рудиментарные или гетерозиготные формы весьма часто больше не поддаются нашей диагностике, в то время как мы легко распознаем соответствующие заболевания в их развитом виде.

9. Эти явления поддаются обычным объяснениям с некоторой натяжкой. Именно, мы должны были бы допустить, что ряд существующих в населении в более или менее изолированном виде мелких признаков (каковы, например, разнообразие искривления позвоночника, деформации стопы, аномалии пальцев, птозы, нистагмы, эпиканты, дизартрии и т. д.) должны быть рассматриваемы каждый, как искусственное собрание признаков, генетически друг с другом ничем не связанных, но представляющих собою в каждом данном случае ослабленное выражение совершенно различных генов (пример: изолированные *pedes excavati*, стоящие в связи с геном атаксии Фридрейха, или с геном гипертрофического неврита, или с геном спастической паралигии, или с геном амиотрофии Шарко-Мари, или с *status dysgraphicus* или независимые ни от одного из этих патологических состояний). Такого рода теоретическая трактовка представляется мне несколько натянутой и искусственной.

10. Предпосылкой для делаемых ниже двух основных теоретических допущений является тот основной факт, неизбежно долженствующий быть принятым, что то или иное выражение различных основных генотипических структур, особенно гетерозиготных, зависит главным образом от наличия в генотипе субъекта *gesp.* семьи условий, способствующих тому, что основной наследственный фактор выражается конкретно именно в данном признаке.

11. Допущение, что эти условия могут быть од-

ними и теми же при переходе в одну и ту же внешнюю форму различных болезненных генов (1-я гипотеза), в состоянии удовлетворительно объяснить явления конвергенции, столь широко распространенные в этой области, так как при этой трактовке сходные мелкие признаки, связанные генеалогически с различными болезненными формами, окажутся генетически связанными и друг с другом.

12. Допущение, что эти условия, и при отсутствии соответствующего полуметаллельного гена, в состоянии вызвать появление сходного признака, хотя и в ослабленной форме (2-я гипотеза) объясняет нам парадоксальную частоту в семьях, откуда происходят наши больные, малых признаков, сходных с признаками развитой болезни: признаки эти, развитые в слабой степени, могут иметь место у людей, совершенно свободных от основного болезненного гена.

13. С этой точки зрения было бы правильно рассматривать многие наши полуметаллельные мутации, как обладающие не только им свойственным специфическим безусловным плеiotропизмом, но и как оказывающие одновременно столь же специфическое для каждой формы, плеiotропно-усиливающее действие („условный тропизм“) в отношении комплекса мелких наследственных аномалий, имеющих в данной семье, причем это усиливающее действие может выражаться как в отношении экспрессивности (более сильные степени), так и в отношении пенетрантности (более частое появление) соответствующих мелких наследственных задатков. Для понимания индивидуальных или семейных особенностей болезненной структуры в каждом отдельном случае следовало бы учитывать фон мелких наследственных аномалий данного больного геср. данной семьи. От вариабельности этого фона, повидимому, в значительной степени зависит и вариабельность выражения основного болезненного гена.

14. Такое объяснение было бы возможным лишь при условии достаточно широкого распространения в популяции этих мелких аномалий („микроренотипы“). Ориентировочные исследования эту частоту действительно подтверждают. (Проверка соответствующих микроаномалий на здоровом населении одного подмосковного села; были взяты на учет некоторые аномалии позвоночника, стопы, пальцев,

грудных желез, мышц и сухожилий, калибр кожных нервов и т. д.; как общий вывод — крайняя густота этих аномалий и значительная независимость их друг от друга в порядке наследственной передачи).

15. Полиморфизм выражения гена может, таким образом, в ряде случаев объясняться неодинаковостью микрогенотипического фонда семьи: не потому в семье можно наблюдать те или другие рассеянные „малые признаки“, что они же в более развитой степени характеризуют случаи выраженной болезни (как мы это всегда предполагали раньше), а, наоборот, потому часто развитая болезнь характеризуется именно этими признаками, что сходные микрогенотипы имеются в данной семье. *Mutatis mutandis* это объяснение приложимо и для трактовки случаев, где развитая болезнь характеризуется как раз необычным отсутствием в *status'e* пробанда какого-либо типического симптома. Такая формулировка оказывается вполне приложимой к некоторым клиническим наблюдениям. Это есть, очевидно, частный случай изменчивости выражения гена, который до сих пор привлекал к себе недостаточное внимание и который, мне думается, должен быть теперь признан наряду с другими механизмами этой изменчивости, указанными выше под пунктом 6-м.

16. Теория условно-усиливающего тропизма гена должна существенным образом изменить применяемый нами обычно способ генеалогического анализа. В отличие от того, что мы думали по этому поводу до сих пор, мы должны будем теперь принять, что не всякий здоровый член пораженной семьи, несущий в рудиментарной степени признак, характеризующий развитую форму, тем самым должен быть признан в какой-то степени неблагоприятным по данному болезненному гену. Этот принцип полностью подтвердился на нашем материале при применении к нему расчетов, основанных на теории вероятности.

17. Одновременно, однако, значительно усложняется вопрос о диагностике заторможенных форм и главным образом вопрос о диагностике между рецессивными гетерозиготами и их генетически нормальными родственниками, для разрешения которого появляются новые основа-

ния, но еще значительно не хватает правильно — с этой точки зрения — собранных фактов. В ближайшее время вопросы эти, равно как и более детальное и организованное изучение микрогенотипов (и морфологических, и функциональных), должны в значительной степени занять внимание неврогенетиков.

18. Понятны также те значительные сдвиги в наших современных представлениях об основаниях для дачи правильных медико-евгенических советов в пораженных (особенно рецессивных!) семьях, которые неизбежно должны вытекать из изложенного выше.

19. Еще очень недостаточные факты, которыми мы располагаем в настоящее время, позволяют нам лишь для некоторых лучше изученных форм наметить более конкретно эти основные закономерности. Так, мы можем, повидимому, уже теперь утверждать, что доминантный ген амиотрофии Шарко-Мари обладает, помимо своего основного плеiotропно-летального действия, резким условным тропизмом в отношении микрогенотипов поллой стопы и толстых нервов, приводя таким образом в соответствующих семьях к появлению картины так называемого „доминантного гипертрофического неврита“, который иногда описывался даже в специальной литературе в качестве особой нозологической формы; далее, что ген этот обладает, повидимому, способностью мобилизовать такие микрогенотипы, как ретракцию *lig. pu-chaе*, укорочение мышечных брюшков, утолщение головки *ulnaе*, перонеальное недоразвитие стопы, в то время, как микрогенотипы *клиндактилии*, деформации *sterni*, радиальной кисти и др. остаются, повидимому, нечувствительными к его действию; что доминантный ген штрюмпелевской диплегии может, — в условиях генотипа поллой стопы — приводить к осложнению развитого заболевания настоящей стопой Фридрейха; что ген фридрейховской атаксии, даже в его сильно действующем гомозиготном состоянии, не может при любых условиях генотипа реализовать столь, казалось бы, свойственные ему симптомы, как, например, нистагм или характерную деформацию стопы; далее, что ген этот в значительной степени может интенсифицировать генотипы низкого стояния верхних век и малого роста, а может быть также микрогенотипы аномалий пальцев, *карповз гесп.* кифосколиоза, разнообразных мелких дисплазий, может быть также состояний психического недоразвития, в то время, как микрогенотипы толстых нервов, перонеальной гипо-

плазии, синдактилии и некоторые другие к этому гену чувствительны очень мало или даже нечувствительны вовсе. То или иное выражение болезни Фридрейха, равно как и гетерозиготности по этому гену, может быть уже в отдельных конкретных примерах расшифровано благодаря изучению семейных микрогенотипических комплексов. Вышеприведенные примеры показывают, между прочим, что наши основные болезненные гены обладают не только весьма специфическим безусловным плейотропизмом, но и условным тропизмом, чрезвычайно специфическим для каждой болезненной формы.

20. Амиотрофия Шарко-Мари *gesp.* гипертрофический неврит, диплегия Штрюмпеля и атаксия Фридрейха были теми формами, изучение которых легло в основу изложенных выше построений. Формы эти особенно удобны для изучения, благодаря пестрому обилию разнообразных дисплазий, обычно идущих рука об руку с основным амиотрофическим процессом. Не менее интересным материалом для аналогичного хода рассуждения могут быть и ныне изучаемые состояния миелодисплазии или так называемой дизрафической конституции, обладающие отчасти сходным плейотропизмом. Имеются основания думать, что аналогичные механизмы могут быть обнаружены и при иных наследственных болезнях нервной системы (наследственная мозжечковая атаксия, генуинная эпилепсия и многие другие, причем необходимо будет учитывать и микрогенотипы функциональных изменений), а также при функциональных болезнях нервной системы, при душевных заболеваниях и при наследственных процессах, поражающих иные системы организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Benelli, Zucarelli Fourteau et Donati. *Mars. med.*, 1927.—
2. Biernond. *Dtsch. Ztschr. f. Nervenh.*, Bd. 104, 1928.—3. Богомолец. Введение в учение о конституциях. Москва, 1926.—4. Bremer. *Ztschr. f. Nervenh.*, Bd. 95.—5. Давиденков. Наследств. болезни нервн. системы. Харьков, 1925.—
6. То же, 2-е изд., Москва, 1932.—7. Он же. Журнал им. Корсакова, № 1—2, 1930.—8. Он же. *Arch. f. Rassenbiol.*, Bd. 22, 1929.—9. Он же. *Ztsch. f. d. ges. Neurol.*, Bd. 107 u. 108, 1927.—10. Он же. *Ibidem*, Bd. 143, 1933.—11. Он же. Журн. им. Корсакова, № 5, 1930.—12. Он же. *Клин. медицина*, 1928.—13. Он же. *Ztschr. f. d. ges. Neurol.*, Bd. 122, 1929.—14. Он же. *Сов. Психоневрол.*, 1934.—
15. Он же. *Врач. дело*, 1927.—16. Он же. *Клин. медицина*, 1929.—17. Он же. *Советская Невропатология*, 1934. 18. Он же. Юбилейн. сборн. проф. Геймановича (печатается).—19. Давиденков и Ахундов. *Совр. психоневрол.*, 1930.—

20. Давиденков и Золотова. *Journ. f. Psychol.*, Bd. 44, 1932.—21. Давиденков и Крышова. *Ztschr. f. d. ges. Neurol.*, Bd. 125, 1930.—22. Давиденков и Галачъян. *Ztschr. f. d. ges. Neurol.*, Bd. 140, 1932.—23. Духовникова и Крышова. Юбил. сборн. проф. Давиденкова (печатается).—24. Духовникова и Крышова. Там же (печатается).—25. Diel, Hansen u Ubisch. *D. Ztschr. f. Nervenh.*, Bd. 99, 1927.—26. Euzière, Margarot et Brugairolles. *Montpellier méd.*, 1919.—27. Frey. *Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*, 1912.—28. Gerum. *Ztschr. f. d. ges. Neurol.*, Bd. 115.—29. Hänel. *Dissert.*, Jena, 1890.—30. Jung. *Ztschr. f. Konstitutionslehre*, Bd. 12, 1926.—31. Краснов. *Совр. психоневр.*, 1927.—32. Lionello de Lisi. *Rivista di patol. nervosa*, 1926.—33. Mollaret. *Maladie de Friedreich*. Paris, 1929.—34. Müller. *Ztschr. f. Nervenh.*, Bd. 32, 1907.—35. Nathan. *Ztschr. f. die Konstitutionslehre*, Bd. 15, 1929.—36. Nonne. *Arch. f. Psych.*, Bd. 22 u. 39.—37. Полковникова. *Совр. психоневр.*, 1927.—38. Roussy-Lévy. *Revue neurol.*, 1926.—39. Rüttimeyer, *Virch. Arch.*, Bd. 91.—40. Ткачев. *Ztschr. f. d. ges. Neurol.*, Bd. 137.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Als Thema der Untersuchung dient die bekannte Tatsache der äussersten Mannigfaltigkeit und Fülle von allmöglichen, bald kleineren, bald grösseren klinischen Abweichungen bei hereditären Krankheiten des Nervensystems. Diese Erscheinung durchdringt den ganzen Inhalt der hereditären Neuropathologie. Sie ist es eben, welche seinerzeit zur Aufstellung sehr verbreitet gewesener Hypothesen über „fliessende Übergangsformen“ und über innerliche Einheitlichkeit der grossen neurologischen Syndromen („ataktische Heredodegeneration“, „spastische Heredodegeneration“ u. s. w.) Anlass gab. Wie bekannt, haben sich solche Hypothesen nicht behauptet; die Erklärung der Tatsache als solcher behielt jedoch bis jetzt einen allzu verschwommenen und allgemeinen Charakter.

2. Es ist ganz natürlich, dass man auf der Suche nach möglicher Lösung dieser Frage gezwungen ist an das Gebiet der Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen anomalen Genen beim Menschen näher heranzutreten. Dazu gehört aber als unumgängliche Voraussetzung eine gewisse Abgeschlossenheit und anfängliche Systematisation unserer Kenntnisse von den elementaren Mutationsgenen in der Neuropathologie. Heutzutage dürfen wir annehmen, dass diese Anfangsperiode sich ihrem Abschluss nähert und wir auf diesem Gebiet bereits über so viele Kenntnisse verfügen, dass wir berechtigt sind zur Analyse komplizierter Fragen allmählich überzugehen.



3. Die Erscheinungen des phänotypischen Polymorphismus in der hereditären Neuropathologie lassen keine für alle Fälle passende Deutung zu und sind nicht immer leicht zu erkennen. Im Einzelnen ist es von besonderer Wichtigkeit, die Erscheinungen von echtem Polymorphismus (d. h. von Äusserungsvariationen ein und denselben krankhaften Grundfaktors) von der Wirkung ähnlicher, jedoch nicht identischer Mutationen genau abzugrenzen. Die Aufgabe wird besonders durch den bereits wiederholt festgestellten Umstand erschwert, dass ein und dasselbe Merkmal (z. B. später Beginn des Prozesses oder Auftreten rudimentärer Formen) bald von der Wirkung eines besonderen hereditären Faktors, bald von einer individuellen Äusserungsvariation ein und desselben Grundfaktors abhängen kann.

4. Bei grösseren Genealogien lässt sich diese Aufgabe jedoch befriedigend lösen (da ist die Wahrscheinlichkeitstheorie in Rechnung zu ziehen). Stammen die polymorphen Fälle aus ein und derselben Familie, so liegt offenbar ein Beispiel von echtem Polymorphismus vor.

5. Die Äusserungsvariabilität ein und desselben Erbfaktors kann eine qualitative (alternative) oder eine quantitative sein, — doch ist dies eine immerhin bedingte Einteilung. Im folgenden wird hauptsächlich von der zweiten Form der Variabilität die Rede sein.

6. Die Äusserungsvariabilität unserer hauptsächlichsten Mutations- („abiotrophischen“ oder „halbletalen“) Genen wird durch verschiedene Ursachen bestimmt: eine gewisse Bedeutung kommt hier dem in verschiedenen Fällen ungleichen Einfluss des den Organismus umgebenden Milieus zu, eine noch grössere Bedeutung — dem Einfluss der ganzen übrigen Erbmasse (genotypisches Milieu). Nicht ohne Grund können wir in dieser letzteren das Vorhandensein bestimmter Modifikatoren annehmen, welche sich unabhängig vom Grundgen zerspalten. Allein, ausser diesen zwei Möglichkeiten (so wie der offenbar sehr seltenen Möglichkeit einer neuen intrafamiliären Transgenation), bleibt noch eine grosse Gruppe von Fällen übrig, zu deren Verständnis die soeben angeführten allgemeinen Formeln sich als ungenügend erweisen, — da sie die ganze Buntheit der beobachteten Fälle nicht vollkommen zu erklären vermögen. Darum sehen wir uns genötigt zu einem Versuch einer neuen Erklärung mancher Erscheinungen des pathologischen Polymorphismus, — als eines speziellen Modus des Polymorphismus, welcher natürlich die oben angeführten zwei Möglichkeiten nicht ausschliesst.

7. Der Äusserungspolymorphismus lässt sich bei allen, ohne Ausnahme, hereditären Nervenkrankheiten feststellen. Allein für die weiter folgende Analyse ist von besonderer Wichtigkeit die Tatsache, dass dieser Polymorphismus, wie es sich herausstellt, sich dort in ausgesprochener Weise verstärkt, wo wir schwach entwickelten oder rudimentären Fällen begegnen, z. B. bei Hemmung der Äusserung eines dominanten Gens und besonders bei der Bildung von heterozygoten Strukturen in den Fällen von rezessiven Erkrankungen.

8. Bei dieser letzten Art von Variabilität treten folgende in die Augen springende Erscheinungen hervor: sehr geringe Spezifität der auf diese Weise sich entwickelnden Merkmale, an denen oft nur sehr wenig Ähnlichkeit speziell mit der gegebenen Grunderkrankung übrig bleibt; ferner die hier sehr verbreiteten Konvergenzerscheinungen, wo die geschwächten Äusserungen der verschiedenen Erbanlagen untereinander sehr ähnlich (wenn nicht ganz identisch) wurden, und schliesslich die hier sehr oft beobachtete, das erwartete Mass übersteigende Zahl von kleineren pathologischen Merkmalen bei den gesunden Mitgliedern in der affizierten Familie. Unter anderem sind es die Nichtspezifität und Konvergenz, welche dazu führen, dass diese rudimentären oder heterozygoten Formen sehr oft unserer Diagnostik trotzen, währenddem wir die entsprechenden Erkrankungen in ihren entwickelten Formen leicht diagnostizieren können.

9. Diese Erscheinungen lassen sich nur mit einem gewissen Zwang auf die übliche Weise erklären. Wir müssten nämlich annehmen, dass von einer Reihe unter der Bevölkerung mehr oder weniger isoliert auftretender kleiner Merkmale (wie z. B. verschiedenartige Rückgratskrümmungen, Fussdeformationen, Anomalien der Finger, Ptosis, Nystagmus, Epikantus, Dysarthrien, Zittern u. s. w.) ein jedes als eine künstliche Ansammlung von Merkmalen zu betrachten sei, welche, genetisch untereinander durch Nichts verbunden, in jedem gegebenen Falle eine geschwächte Äusserung ganz verschiedener Erbfactoren darstellen (Beispiele — isolierte pedes excavati, im Zusammenhang stehend mit dem Erbfaktor der Friedreichschen Ataxie, oder mit demjenigen der hypertrophischen Neuritis, oder der spastischen Paraplegie, oder der Amyotrophie Charcot-Marie, oder mit dem Status dysraphicus, oder aber ganz unabhängig von allen diesen patholo-

gischen Zuständen). Eine derartige theoretische Erfassung scheint mir etwas gezwungen und künstlich zu sein.

10. Als Voraussetzung für die weiter unten gemachten zwei grundlegenden theoretischen Annahmen erscheint die unumgänglich anzunehmende Grundtatsache, dass die eine oder die andere Äusserung verschiedener genotypischer Grundstrukturen (vor allem der Heterozygoten), hauptsächlich vom Vorhandensein im Genotypus der Person resp. der Familie von Erbbedingungen abhängt, welche dazu beitragen, dass der Hauptfaktor sich konkret eben in dem gegebenen Merkmal äussert.

11. Die Annahme, dass diese Bedingungen die gleichen sein können beim Übergang *verschiedener* krankhaften Genen in *die Gleiche* äussere Form (erste Hypothese), vermag die auf diesem Gebiet so sehr verbreiteten Erscheinungen der Konvergenz befriedigend zu erklären, da bei dieser Auffassung genealogisch mit *verschiedenen* krankhaften Formen verbundene *ähnliche* kleinere Merkmale sich als *genetisch miteinander verbunden* erweisen werden.

12. Die Annahme, dass diese Bedingungen auch beim Fehlen eines entsprechenden halbletalen Gens das Auftreten eines analogen Merkmals, wenn auch in geschwächter Form, herbeizuführen vermögen (zweite Hypothese) erklärt uns die in den Familien, woher unsere Kranken stammen, zu beobachtende paradoxe Häufigkeit von kleinen Merkmalen, welche eine Ähnlichkeit mit den Symptomen einer entwickelten Krankheit aufweisen: diese schwach entwickelten Merkmale können bei Leuten vorkommen, welche vom krankhaften Grundgen gänzlich frei sind.

13. Von diesem Standpunkte aus wäre es richtig, viele unsere halbletalen Mutationen nicht nur als Besitzer eines ihnen eigenen, spezifischen, „absoluten“ Pleiotropismus zu betrachten, sondern auch als gleichzeitige Auslöser einer für jede Form ebenso spezifischen, verstärkenden Wirkung („bedingter Tropismus“) in Bezug auf den in der betreffenden Familie vorhandenen Komplex kleiner hereditärer Anomalien, wobei diese verstärkende Wirkung auch die entsprechende kleine hereditäre Anomalie ebensowohl in der Richtung der Expressivität (intensivere Gradstufen), als auch im Sinne der Penetranz (häufigeres Auftreten) ihren Ausdruck finden kann. Zum Verständ-

nis der individuellen oder familiären Eigentümlichkeiten der Krankheitsäußerung sollte man in jedem einzelnen Falle den Hintergrund bestehend aus kleinen hereditären Anomalien der betreffenden Person, resp. Familie, mit in Rechnung ziehen. Von der Variabilität dieses Hintergrundes hängt offenbar in bedeutendem Masse auch die Variabilität der Äusserung des krankhaften Grundgens.

14. Eine derartige Erklärung wäre nur unter der Bedingung genügender Verbreitung in der Population dieser kleinen Anomalien („Mikrogenotypen“) möglich. Orientierende Untersuchungen bestätigen wirklich ihre Häufigkeit. (Die entsprechenden Mikroanomalien wurden an der gesunden Bevölkerung eines Dorfes bei Moskau geprüft. Es wurden einige Anomalien des Rückgrats, des Fusses, der Finger, der Brustdrüsen, der Muskeln und Sehnen, so wie die Kaliber der Hautnerven u. s. w. nachgezählt. Die Schlussfolgerung war: ausserordentliche Häufigkeit dieser Anomalien und bedeutende Unabhängigkeit derselben voneinander in dem Erbgang).

15. Der Äusserungspolymorphismus eines Gens kann somit in einer Reihe von Fällen durch die Ungleichartigkeit des mikrogenotypischen Erbgutes verschiedener Familien erklärt werden: nicht darum lassen sich in einer Familie die einen oder die anderen zerstreuten „kleinen Merkmale“ beobachten, weil eben dieselben Merkmale in entwickelterem Grade für die Fälle ausgesprochener Krankheit charakteristisch sind (wie wir uns die Sachlage früher vorstellten), sondern umgekehrt—darum wird oft eine entwickelte Krankheit eben durch diese Merkmale charakterisiert, weil analoge Mikrogenotypen in der betreffenden Familie vorhanden sind. Mutatis mutandis ist diese Erklärung auch zum Verständnis von Fällen anwendbar, wo eine entwickelte Krankheit gerade durch ungewöhnliches Fehlen irgend eines typischen Symptoms im Status des Probanden charakterisiert wird. Eine derartige Formulierung erweist sich für manche klinischen Beobachtungen in vollem Umfange anwendbar. Das ist offenbar ein Spezialfall der Variabilität der Äusserung eines Erbfaktors, ein Spezialfall, welcher bis jetzt ungenügend beachtet wurde, jetzt aber, wie es mir scheint, neben den anderen im Punkte 6 angeführten Mechanismen dieser Variabilität anerkannt werden muss.

16. Die Theorie des bedingten verstärkenden Tropismus unserer halbletalen Mutationen muss die von uns gewöhnlich angewandte Methode der genealogischen Analyse we-

sentlich ändern. Im Gegensatz zu unseren bisherigen diesbezüglichen Ansichten, werden wir jetzt zugeben müssen, dass nicht jedes gesunde Mitglied einer affizierten Familie welches ein für eine entwickelte Form charakteristisches Merkmal in rudimentärem Grade in sich trägt, eben aus diesem Grunde als in irgend einem Grade genotypisch krank (in Bezug auf den betreffenden krankhaften Gen) anerkannt werden muss. Dieses Prinzip wurde an der Hand unseres Materials, unter Anwendung von auf der Wahrscheinlichkeitstheorie begründeten Berechnungen, völlig bestätigt.

17. Gleichzeitig aber wird die Frage der Diagnose gehemmter Formen bedeutend kompliziert, vor allem die der Differentialdiagnose zwischen rezessiven Heterozygoten und ihren genotypisch normalen Verwandten, — eine Frage, zu deren Lösung zwar neue Grundlagen bereits entstehen, jedoch eine noch sehr ungenügende Zahl richtig — von diesem Standpunkte — gesammelter Beobachtungen vorliegt. Auf diese Fragen, so wie auf ausführlicheres und mehr organisiertes Studium der Mikrogenotypen (sowohl der morphologischen als auch der funktionellen) muss in der nächsten Zukunft in beträchtlichem Grade das Augenmerk der Neurogenetiker gerichtet werden.

18. Begreiflich werden somit auch die bedeutenden aus dem oben Dargelegten sich mit einer Notwendigkeit ergebenden Verschiebungen in unseren modernen Vorstellungen über die Gründe zur Erteilung richtiger medico-eugenischer Ratschläge an Mitglieder affizierter (besonders rezessiver) Familien.

19. Die zur Zeit noch sehr mangelhaft zu unserer Verfügung stehenden Tatsachen erlauben uns, diese grundlegenden Gesetzmäßigkeiten nur für einzelne, besser erforschte Formen konkreter zu skizzieren. So können wir, wie es scheint, bereits jetzt behaupten, dass der dominante Gen der Amyotrophie Charcot-Marie, neben seiner pleiotrop-letalen Hauptwirkung, einen scharf ausgeprägten bedingten Tropismus in Bezug auf die Mikrogenotypen des Hohlfusses und der dicken Nerven besitzt, wodurch er in den entsprechenden Familien zum Auftreten des Bildes der sog. „dominanten hypertrophischen Neuritis“ führen kann, welche mitunter sogar in der speziellen Literatur als eine besondere nosologische Form beschrieben wurde; dass ferner dieser Gen offenbar die Fähigkeit besitzt, solche Mikrogenotypen, wie Retraktion des Lig. nuchae, Verkürzung von Muskeln,

Hyperplasie des Capitulum ulnae, peroneale Hypoplasie des Fusses, zu mobilisieren, wogegen die Mikrogenotypen der Klinodaktylie, der Sternumdeformation, der radialen Hand und a. m. offenbar unempfindlich gegenüber seiner Wirkung bleiben; dass der dominante Faktor der Strümpellschen Diplegie—in den Bedingungen des Genotypus des Hohlfusses—zur Komplizierung der entwickelten Erkrankung mit einem echten Friedreichschen Fusse führen kann; dass der Gen der Friedreichschen Ataxie, selbst in seinem stark wirkenden homozygoten Zustande, die ihm scheinbar so eigentümlichen Symptome, wie z. B., Nystagmus oder charakteristische Fussdeformation, nicht unter beliebigen Bedingungen des Genotypus realisieren kann; dass ferner dieser Gen die Genotypen des niedrigen Standes der Oberlider und der Kleinwüchsigkeit, vielleicht auch die Mikrogenotypen der Finger-Anomalien, der Kyphose resp. Kyphospoliose, der verschiedenen kleinen Dysplasien, möglicherweise auch der Zustände psychischen Zurückbleibens in beträchtlichem Masse intensivieren kann, wogegen die Mikrogenotypen der dicken Nerven, der peronealen Hypoplasie, der Syndaktylie und mehrere andere gegenüber diesem Gen entweder sehr wenig empfindlich oder sogar absolut unempfindlich sind. Die eine oder die andere Äusserung der Friedreichschen Krankheit, so wie der Friedreichschen Heterozygotie kann schon in einzelnen konkreten Beispielen, dank dem Studium der familiären mikrogenotypischen Milieu entziffert werden. Die oben angeführten Beispiele zeigen u. a., dass unsere grundlegenden krankhaften Mutationen nicht nur einen sehr spezifischen unbedingten (absoluten) Pleiotropismus, sondern auch einen bedingten, ebenso spezifischen Tropismus besitzen.

20. Die Amyotrophie Charcot-Marie, die hypertrophische Neuritis, die Strümpellsche Diplegie und die Friedreichsche Ataxie waren jene Formen, deren Studium die Grundlage zur Aufstellung der oben dargelegten Sätze bildete. Vermöge der bunten Fülle verschiedenartiger Dysplasien, welche gewöhnlich mit dem abiotrophischen Grundprozess Hand in Hand gehen, sind die obengenannten Formen zu diesem Studium ganz besonders geeignet. Ebenso interessantes Material für analogen Gedankengang können auch die heutzutage zum Objekt ausführlicher Erforschung gewordenen Zustände von Myelodysplasie oder sog. dysraphischer Konstitution liefern, welche zum Teil analogen Pleiotropismus aufweisen. Es liegen Gründe zur Annahme vor, zu glauben, dass analoge Mechanismen auch bei anderen Krankheiten des Nervensystems (hereditäre

Kleinhirntaxie, genuine Epilepsie u. a. m.) entdeckt werden können, wobei es notwendig sein wird, auch die auf funktionelle Veränderungen sich beziehenden Mikrogenotypen mit in Rechnung zu ziehen. Dasselbe gilt auch für funktionelle Krankheiten des Nervensystems, für psychische Erkrankungen und für hereditäre Prozesse, welche andere Systeme des Organismus affizieren.

---

1: 0108007

Цена 3 руб.

0.2. 85

836