

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВРОГЕННЫХ ОБМОРОКОВ

М.Ф.Исмагилов, Д.Д.Гайнетдинова

Кафедра невропатологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. — проф. М.Ф.Исмагилов)  
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С.В.Курашова



Проведено уточнение распространенности синкопальных состояний в репрезентативной выборке 3209 казанских школьников и конкретизирована роль наследственных факторов в генезе неврогенных обмороков на основе клинко-генеалогического анализа 115 семей с использованием математико-генетических методов исследования. 91,4% синкопальных состояний в изученной популяции расценены как неврогенные обмороки (популяционная частота — 6,4%). Заболевание отнесено к кругу семейных форм патологии, отвечающих основным характеристикам мультифакториальных заболеваний с достаточно весомой (73,5%) ролью генетических факторов. При типе брака родителей «большой-большой» наблюдаемая сегрегационная частота (0,43) неврогенных обмороков приближается к ожидаемой (0,50), что не исключает доминантную модель моногенного заболевания.

Одной из важнейших проблем современной клинической медицины являются синкопальные (обморочные) состояния — расстройства сознания с нарушением постурального тонуса и деятельности жизненно важных органов [1, 4]. В возникновении значительного числа обмороков, расцениваемых как неврогенные, существенное значение придается недостаточности вегетативных механизмов, обеспечивающих регуляцию сердечной деятельности и сосудистого тонуса в условиях активной деятельности организма [1, 3]. Природа этой недостаточности может быть как наследственно обусловленной, так и результатом перенесенных инфекций, интоксикаций, травм и других заболеваний [3].

Многообразие этиологии и патогенеза обморочных состояний, сложность и недостаточная изученность их причинно-следственных отношений резко затрудняют решение вопросов

диагностики, возможность коррекции нарушенных функций и предупреждения этой патологии.

Целью данного сообщения являлась попытка уточнения распространенности синкопальных состояний (СС) с анализом вклада наследственных (генетических) и средовых факторов в генезе неврогенных обмороков (НО). В рамках данной программы СС изучены в популяции репрезентативной [2] группы школьников г.Казани. Среди анкетированных 2309 человек у 162 (популяционная частота — 7%) констатированы СС. Последующий клинический анализ с использованием электрофизиологических (электроэнцефалографического и электрокардиографического) методов исследования позволил расценить эти пароксизмы как НО у 148 школьников (популяционная частота 6,4%) (табл. 1).

Таблица 1.  
Частота выявляемости синкопальных пароксизмов у школьников г. Казани

Пол	Общее число обследованных	Синкопальные состояния						
		неврогенные обмороки				симптоматические абс./%	эпиподобные абс./%	все формы абс./%
		вазовагль-ные абс./%	ортостати-ческие абс./%	вестибу-лярные абс./%	всего абс./%			
Девочки	1225	79	20	7	106	4	5	115
		68,7 (74,5)	17,4 (18,9)	6,1 (6,6)	92,2 (100,0)	3,5	4,3	100,0 (71,0)
Мальчики	1084	30	10	2	42	2	3	47
		63,8 (71,4)	21,3 (23,8)	4,3 (4,8)	89,4 (100,0)	4,2	6,4	100,0 (29,0)
Итого	2309	109	30	9	148	6	8	162
		67,3 (73,6)	18,5 (20,3)	5,6 (6,1)	91,4 (100,0)	3,7	4,9	100,0 (100,0)

При определении вида обморока мы ориентировались на классификацию пароксизмальных состояний, предложенную А.М.Коровиным [4].

Как видно из табл. 1, у 139 (93,9%) из 148 больных имели место вазовагальные (73,6%) и ортостатические (20,3%) НО. Патогенетические механизмы обеих форм обмороков и лежащие в их основе нарушения сходны - и в том, и в другом случае речь идет об ослаблении периферического кровотока, определяемого как проявление недостаточности вегетативного обеспечения деятельности в сфере сердечно-сосудистой системы [1, 3, 4]. Большую часть пробандов с НО составили девочки (71%), которые страдали этими синкопами в 2,5 раза чаще, чем лица мужского пола.

В целях уточнения вклада генетических и средовых факторов в генез НО нами осуществлен клиничко-генеалогический анализ 115 семей пробандов. В 63,5% семей выявлены повторные (два и более) случая заболевания («семейные» формы НО). Уже сам по себе факт такого семейного накопления синкопов может указывать на определенную роль наследственных факторов в генезе данного заболевания. С учетом этого нами предпринята попытка конкретизировать роль наследственных факторов с помощью современных методов генетического анализа. В нашей выборке вероятность

регистрации страдающих НО в популяции ( $\pi$ ) [2] оказалась равной 0,296, то есть регистрация этого признака была множественной (около 30%), но неполной. В таких условиях для проверки моногенного наследования использован наиболее адекватный метод Вайнберга [2], который позволяет коррегировать стандартную ошибку при неполной регистрации материала:

$$P = \frac{P - N}{T - N},$$

где  $P$  — доля больных из числа всех детей (сегрегационная частота),  $N$  — число выявленных семей с больными и сибсами,  $P$  — общее число больных,  $T$  — число всех сибсов в семьях.

Результаты сегрегационного анализа, проведенного этим методом, среди отобранных 80 семей с обязательным наличием в них сибсов и регистрацией НО как у пробанда, так и у родителей (родителя) или сибсов (сибса) представлены в табл. 2. Семей с типом брака родителей «здоровый-здоровый» ( $N \times N$ ) оказалось 34, «больной-здоровый» ( $A \times N$ ) — 40 и «больной-больной» ( $A \times A$ ) — 6.

Таблица 2.

## Сегрегационный анализ семей пробандов с неврогенными обмороками

Тип брака	Число сибсов в семье	Число семей с сибсами	Общее число сибсов	Число страдающих НО	Сегрегационная частота	
					ожидаемая	наблюдаемая
$N \times N$	2	27	54	30	0,25 (25%)	0,07 (7%)
	3	5	15	5		
	4	2	8	2		
		34	77	37		
$A \times N$	2	34	68	43	0,5 (50%)	0,19 (19%)
	3	6	18	6		
		40	86	49		
$A \times A$	2	5	10	7	0,5 (50%)	0,43 (43%)
	3	1	3	2		
		6	13	9		
Итого		80	176	95		

Как видно из табл. 2, при типе брака  $N \times N$  по зарегистрированным пробандам из 34 семей общее число детей составило 77, из них 49 больных НО, включая 34 пробанда. Следовательно, согласно формуле Вайнберга,

$$P = \frac{37 - 34}{77 - 34} = 0,07 \text{ (или 7\%)}$$

Этот показатель значительно ниже ожидаемой величины, равной при рецессивном наследовании 0,25 (или 25%). Подобный расчет показал, что при типе брака  $A \times N$   $P$  равен 0,19 (или 19%), тогда как при типе брака  $A \times A$  он оказался близким к ожидаемому и составил 0,43 (или 43%).

Таким образом, при типе брака родителей «больной-больной» ( $A \times A$ ) наблюдаемая сегрегационная частота 0,43 (или

43%) приближается к ожидаемой — 0,50 (или 50%), не исключая доминантной модели моногенного (аутосомно-доминантного) наследования НО в том случае, если больны оба родителя.

Полученные частоты при типах N x N и A x A невысоки, что, возможно, обусловлено значительным вкладом средовых факторов в происхождение заболевания со сложным механизмом наследования и генетической изменчивостью. Тем не менее в семьях с типом брака A x N, где болен один из родителей

(в 39 из 40 семей больными были матери), частота НО у сибсов (19%) превышает популяционную (6,4%), что указывает на семейное накопление заболевания. Полученная частота может быть обусловлена достаточно большим вкладом генетических факторов в детерминацию заболевания в этой группе пробандов при участии факторов внешней среды.

О роли и доле генетического фактора в развитии НО указывает также и частота синкопальных состояний (липотимий и обмороков) у родственников обследованных пробандов (табл. 3).

Таблица 3.

Частота синкопальных состояний у родственников обследованных пробандов (n=115) с неврогенными обмороками

Степень родства	Общее число родственников	Из них с обмороками и липотимиями		
		абс. число	% от общего числа родственников	степень достоверности
I степень (родители, дети, братья, сестры)	227	58	5,30	$P_{I-II} < 0,001$
II степень (деды, бабушки, внуки, дяди, тети, племянницы)	557	7	0,64	$P_{II-III} < 0,05$
III степень (двоюродные братья и сестры)	310	—	0,18	$P_{III-I} < 0,001$

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что 86,5% (58 из 67) синкопальных состояний приходится на родственников I степени родства (родители, сибсы). Показатель частоты синкопов среди родственников с НО существенно уменьшается с отдалением родства от пробандов. Следовательно, у самых ближайших родственников (I степени родства) пробандов опасность возникновения НО из круга синдромов вегетативной дисфункции существенно ( $P < 0,001$ ) повышена. Этот риск резко уменьшается со снижением степени родства. Данный факт, в свою очередь, позволяет с определенной долей вероятности предположить, что «семейность» при НО определяется не только генетическими, но и средовыми факторами.

В свете изложенного представляет интерес анализ полученных клинико-генеалогических данных согласно критериям полигенного наследования [5-7]. Проведенное исследование выявило совпадение преобладающего большинства (8 из 11) признаков НО с критериями полигенного наследования: преимущественное поражение одного пола (77% больных НО составляют лица женского пола), семейное накопление заболевания (73% наблюдений),

преимущественная частота (27%) НО среди родственников I степени родства, наличие полиморфизма и микроформ заболевания, высокая распространенность заболевания в детской выборке (6,4%). Эти данные, несомненно, свидетельствуют о взаимодействии генетических факторов со средовыми при реализации НО как заболевания мультифакториальной природы.

Для оценки генетической предрасположенности к заболеванию нами был высчитан коэффициент наследуемости ( $h^2$ ), отражающий долю генетических факторов в развитии болезни в процентах от совместного действия наследственных и множества трудно учитываемых факторов, по формулам Фалконера [8]. Одна из его формул, рассчитываемая через коэффициент корреляции ( $r$ )

при  $K = \frac{q}{q_g}$ , выглядит следующим образом:

$$r = \frac{0,57 \cdot \lg K}{-\lg q_g - 0,44 \cdot \lg K} = 0,26$$

где  $q$  — распространенность заболевания среди родственников пробанда,  $q_p$  — распространенность заболевания в популяции.

При частоте НО в популяции, равной 7% [1], мы провели расчеты величины коэффициента корреляции с помощью приложения А модели Фалконера:

$$r = \frac{0,57 \cdot \lg 0,99}{-\lg 7 - 0,44 \cdot \lg 0,99 - 0,26} = 0,3677,$$

(при  $K = \frac{6,95}{7} = 0,99$ ) и коэффициента наследуемости:

$$h^2 = 2 \cdot 0,3677 = 0,7354 = 73,54\%$$

Расчеты показали, что доля генетических факторов в развитии НО достаточно высока и приближается к таковой при сахарном диабете (80%), ревматизме (75%), язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (76%) [2], составляя 73,5%, а общее влияние среды значительно меньше — 26,5%.

Представленные материалы в определенной степени помогут в осмыслении роли и места биологических и средовых факторов в развитии одного из нередких клинических проявлений дисфункции надсегментарных аппаратов вегетативной регуляции как НО, а также могут быть использованы при разработке широкомасштабных мер профилактики и адекватных подходов в терапии наиболее распространенных в популяции форм синкопальных состояний.

#### Литература

1. Акимов Г.А., Ерохина Л.Г., Стыкан О.А.// Неврология синкопальных состояний. — М., 1987.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов И.В.// Медицинская генетика. — М., 1984.
3. Заболевания вегетативной нервной системы. Руководство для врачей (под ред. А.М.Вейна)// — М., 1991.
4. Коровин А.М.// Судорожные состояния у детей. — М., 1984.
5. Эдвардс Ж.// Доклады научной группы ВОЗ: Методология семейно-генетических факторов. — Женева, 1972.
6. Carter C.O.// An ABC of medical genetics. — Boston, 1969.
7. Edwards J.N.// Brit. Med. Bu Bull. — 1969. — Vol.1. — P.59-67.
8. Falconer D.// Ann. Hum. Genet. — 1965. — Vol.29. — P.51-76.

Поступила 09.04.93.

#### Невроген аң китүләрнең генетик аспекты

*М.Ф.Исмагилов, Д.Д.Гайнетдинова*

Синкопаль хәлдә булуның таралу очракларын Казан мәктәпләрендә укучы 3209 бала арасында репрезентатив сайлап алу аркылы төгәлләү һәм невроген аң китүнең генозында нәселдән килү факторының ролен билгеләү 115 гаиләдә математик-генетик ысулларын кулланып клиник-генеалогик анализ үткөрү нигезендә үздәрилгән. Әйрәнелгән популяциядә синкопаль хәлдә булуның 91,4%-ы невроген аң китү очрагы дип бәяләнгән (Популяция ешлыгы 6,41%). Авыру патологиядәге гаилә формалары исәбенә кертелгән, мондый формалар югары өлеше (73,5%) генетик фактор булган күп факторлы авыртуларның төп характеристикаларына җавап бирә. Ата-апаның «авыру-авыру» очрагында невроген аң китүнең күзәтелгән сегрегация ешлыгы (0,43) көтелгән санга якынлаша (0,50), ә бу моноген авыруның доминант моделен исәптән чыгармый.

#### Genetic aspects of neurogenic syncope

*M.F. Ismagilov, D.D. Gainetdinova*

The incidence of syncopal states in representative choice of 3209 Kazan pupils is improved, and the role of hereditary factors in the genesis of neurogenic syncope based on the clinicogenealogical analysis of 115 families using mathematical- and-genetic investigation methods is defined concretely. As many as 91.4% syncopal states in the population studied are assessed as neurogenic syncope (population rate — 6.4%). The disease may be assigned to the familial forms of pathology conforming to the basic characteristics of multifactorial diseases with sufficiently high (73.5%) role of genetic factors. In case of the marriage of parents «patient-patient» the observed segregational rate (0.43) of neurogenic syncope approaches the expected one (0.50) which does not eliminate the dominant model of monogenous disease.