

УДК [611.013.395:616-092]:613.1

## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СПЕКТРЫ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ ПОЯСАХ

© 2009 г. Ю. О. Онуфрийчук, О. Н. Рагозин, \*И. В. Радыш,  
\*Ю. С. Журавлева

Ханты-Мансийский государственный медицинский институт,  
г. Ханты-Мансийск

\*Российский университет дружбы народов, г. Москва

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, генетически детерминированное состояние [1, 5, 17], характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, которое приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений локомоторных и висцеральных органов с прогрессивным течением, определяет особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [2–4, 6, 14–16, 18, 21, 22].

Большинство отечественных авторов исследовали внешние и висцеральные проявления ДСТ в основном в условиях средней полосы России [5, 10–13] и в Западной Сибири [2, 14]. Однако не в полном объеме освещено изучение особенностей внешних проявлений ДСТ под воздействием субэкстремальных климатических факторов Крайнего Севера [1, 9], что отражает медико-социальную сторону проблемы [3]. Данные факторы в значительной мере утяжеляют течение соматической патологии, усиливают проявление процессов, обусловленных ДСТ, что распространяется на деятельность всех систем организма [7, 8, 19, 20]. Изучение особенностей проявлений ДСТ у различных контингентов в разных климатических условиях, их соматической сопряженности, этиопатогенеза, ранних механизмов возникновения и прогрессирования, определение критериев и разработка методов прогнозирования позволят находить и внедрять в практику здравоохранения все более рациональные и эффективные методы ранней диагностики, профилактики и лечения патологии, связанной с ДСТ.

### Объекты и методы исследования

Обследованы 337 студентов учебных заведений городов Ханты-Мансийска и Москвы (Российский университет дружбы народов) в возрасте от 16 до 33 лет, средний возраст ( $20 \pm 3$ ) года, разделенные на группы с учетом принадлежности к климатическим поясам.

Группа I. Жители области резкоконтинентального умеренного пояса, климат которого приравнен к Крайнему Северу:

А. Коренные и малочисленные народы Севера (ханты и манси).

Б. Адаптанты Севера европеоиды (пришлое население из более южных регионов).

В. Уроженцы Севера европеоиды (проживающие в условиях Крайнего Севера — Ханты-Мансийский автономный округ — с рождения).

Группа II. Лица, родившиеся и всю жизнь проживающие в области умеренного континентального климата (средняя полоса России).

Группа III. Жители тропического и субтропического поясов, уроженцы

Для изучения особенностей распространения и характерных спектров проявления дисплазии соединительной ткани у представителей различных климатических поясов обследованы 337 студентов в возрасте 16–33 лет. Установлено, что у жителей Севера преобладают сколиоз, лордоз позвоночника, астеническое телосложение, эпикант, диспластически измененные ушные раковины, аномалии развития носа, повторные носовые кровотечения; в популяции средней полосы России — асимметрия в длине конечностей, выраженный синдром гипермобильности суставов, килевидная деформация грудной клетки и сандалевидная щель, келоидные рубцы, множественные родинки, плоская верхняя губа, гиперэластичность кожи; в популяции тропической — субтропической зоны — греческая форма стопы, редуцированные перепонки, субъективное ощущение сухости кожи и ее истонченность, повторные носовые кровотечения, десневые кровотечения; в популяции экваториальной — субэкваториальной зоны — плоскостопие, арахнодактилия, редуцированные перепонки, субъективное ощущение сухости кожи и ее истонченность, гиперэластичность кожи, повторные носовые и десневые кровотечения.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, Север.

стран: Ангола, Афганистан, Габон, Египет, Зимбабве, Иордания, Иран, Йемен, Ливан, Намибия, Непал, Палестина, Свазиленд, Сирия, Турция, проживающие в Москве (средняя полоса России) в течение 2–5 лет (тропическая группа).

Группа IV. Жители экваториального и субэкваториального поясов, уроженцы стран: Замбия, Индия, Камерун, Кения, Коста-Рика, Малави, Нигерия, Того, Уганда, Шри-Ланка, Экваториальная Гвинея, проживающие в Москве (средняя полоса России) в течение 2–5 лет (экваториальная группа).

Все группы сопоставимы по полу и возрасту.

Клинические методы исследования: объективное исследование (регистрация ряда антропометрических и соматоскопических показателей), выявление стигм ДСТ и малых аномалий развития. Оценка фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани проводилась по сокращенному варианту разработанной нами статистической карты с учетом анамнестических данных и данных осмотра, за основу которой взяты данные М. J. Glesby, Л. В. Соловьевой. Карта была заведена на каждого обследуемого и включала 43 признака-фена, выявленных по общепринятым методикам и выделенных в 5 групп по изменениям со стороны скелета, кожи и мягких тканей, органа зрения, сосудов и ЦНС.

Анализ данных провели с помощью стандартного пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Частоту качественных признаков рассчитывали как отношение числа лиц, у которых на момент обследования наблюдался изучаемый признак, к числу всех лиц в обследованной группе, выраженное в процентах.

Значимость различий относительных частот качественных признаков в двух группах определяли по значению двустороннего критерия статистической значимости  $p$ , который вычисляли с помощью процедуры "Difference between two proportions". При значении  $p > 0,05$  нулевую гипотезу об отсутствии различий между относительными частотами значений признака не отклоняли. При значении  $p < 0,05$  нулевую гипотезу отклоняли и принимали альтернативную гипотезу о существовании различий между относительными частотами значений признака.

С целью преобразования большого числа имеющихся переменных в небольшое количество независимых комплексных факторов, наиболее полно объясняющих наблюдаемые связи между ними, а также выявления структуры взаимосвязей исследованных признаков применили метод факторного анализа. Комплексные факторы находили методом главных компонент с повернутой матрицей.

Для исследования различий между двумя и более группами объектов одновременно по нескольким переменным применили многофакторный метод дискриминантного анализа.

### Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее часто диагностически значимые (6 и более стигм дисэмбриогенеза у каждого обследуемого)

признаки ДСТ встречаются в популяции представителей Крайнего Севера (IA группа — 22,5 %, IB — 17,9 % и IB — 17,5 %) и менее всего выражены в средней полосе России (10,0 %), а количество фенотипических диспластических маркеров организма в тропической и экваториальной зонах занимают промежуточное значение (соответственно 17,1 и 15,0 %).

Таким образом, большая распространенность диагностически значимой ДСТ у проживающих в условиях Крайнего Севера и в популяциях тропической и экваториальной групп по сравнению с группой умеренного континентального климата обусловлена, скорее всего, адаптационно-приспособительным напряжением всех систем организма под влиянием субэкстремальных условий Крайнего Севера и экватора. Климатические условия оказывают влияние на выраженность проявлений внешних фенотипических стигм ДСТ, что повышает риск возникновения и усугубления течения уже имеющейся внутренней патологии.

В структуре фенотипических проявлений ДСТ поражение скелета встретилось у каждого обследуемого (100,0 % случаев), далее в порядке убывания — дисплазия кожи и мягких тканей (93,0 %), сосудистой системы (70,6 %), изменения со стороны органа зрения (58,1 %) и минимально выявлено поражение ЦНС (39,2 %). За поражение системы брали в расчет наличие хотя бы одного признака ДСТ у обследуемого индивида каждой группы.

Максимальная выраженность диспластических изменений скелета наиболее характерна для популяции Крайнего Севера (IA группа — 25,2 %, IB — 17,1 % и IB — 19,8 %), наименьшая — у представителей средней полосы России (11,7 %) и более южных регионов (14,4 и 11,7 %).

Частота встречаемости дисплазии кожи и мягких тканей характеризуется большей встречаемостью в группе коренных малочисленных народов Севера (27,9 %), а также в группе уроженцев Севера европеоидов (18,4 %). Минимальная распространенность данного признака принадлежит группе средней полосы России (11,4 %), в тропической и экваториальной группах показатель также невысок (15,9 и 12,9 %).

Распространенность геморрагических проявлений, связанных с ДСТ сосудистой системы, также более выражена у лиц, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера (IA группа — 24,2 %, IB — 18,9 %), чуть меньше — в более южных группах (17,0 % в тропической и 15,7 % в экваториальной), и наименьшая частота данных проявлений встречается в средней полосе России (11,1 %).

Нарушения рефракции и гетерохромия радужной оболочки глаза также чаще встречаются у представителей северных широт (IA группа — 23,4 %, IB — 19,4 % и IB — 25,0 %), в отличие от более южных (II группа — 11,3 %, III — 9,7 %, IV — 11,3 %).

Наибольшая распространенность вегетососудистой дистонии, синкопальных состояний, анизокории, эн-

реза и дефектов речи характерна для лиц, постоянно проживающих в условиях Крайнего Севера (IA группа — 19,3 %, IB — 20,9 %), однако четкую границу диспластического поражения ЦНС по климатическим поясам определить не представляется возможным (II группа — 17,4 %, III — 16,3 %, IV — 14,0 %).

Особенностью системных проявлений ДСТ в исследуемых группах является характерная тенденция к однонаправленности частоты встречаемости поражений органов и систем: в популяции уроженцев Крайнего Севера максимально выражены поражения скелета, кожи и мягких тканей, сосудистой системы, органа зрения и ЦНС; у адаптантов Севера чаще диспластически поражены скелет и орган зрения. В популяции средней полосы России наблюдаются минимальные количественные проявления дисплазии скелета, кожи и мягких тканей, сосудистой системы и органа зрения. У лиц тропических и экваториальных стран частоты поражений систем организма сходны с таковыми в умеренном климате.

Обозначим спектры фенотипических признаков поражения соединительной ткани у представителей различных климатических регионов.

*Поражение соединительной ткани скелета.* Различия между группами по распространенности скелетных маркеров ДСТ ( $p < 0,05$ ) наблюдаются в северных группах — варусная деформация мизинца (IA группа — 55 %, IB — 37 % и IB — 51 %), астеническое телосложение (IA — 35 %, IB — 40 %, IB — 42 %), потеря нормальной осанки тела (IA — 62 %, IB — 53 %, IB — 63 %), лордоз позвоночника (IA — 3 %, IB — 6 %, IB — 22 %), сколиоз позвоночника (IA — 36 %, IB — 29 %, IB — 45 %).

В группе II преобладают асимметрии в длине конечностей (25 %), выраженный синдром гипермобильности суставов (44 %), килевидная деформация грудной клетки и сандалевидная щель (81 %). Проявления ДСТ скелета, наиболее характерные для северных широт, здесь встречаются реже (31, 13, 56, 6 и 54 % случаев).

В группе III более распространена греческая форма стопы (48 %), в группе IV — арахнодактилия (24 %) и плоскостопие (56 %), не столь характерные для других групп.

Другие признаки ДСТ скелета оказались статистически незначимыми.

В результате проведения факторного и дискриминантного анализов установлено, что статистически значимо ( $p < 0,001$ ) различаются совокупности переменных, составляющих факторы  $F_1$  (арахнодактилия, астеническое телосложение, плоскостопие),  $F_2$  (асимметрия в длине конечностей, выраженная гипермобильность суставов, кифоз позвоночника) и  $F_3$  (греческая форма стопы, умеренная гипермобильность суставов, потеря нормальной осанки тела).

*Поражение кожи и мягких тканей.* Различия между группами по распространенности ДСТ кожи и мягких тканей ( $p < 0,05$ ) наблюдаются в IA груп-

пе — эпикант (54 %), диспластические изменения ушной раковины (42 %). Аномалии развития носа также чаще встречаются у жителей Крайнего Севера (IA — 15 %, IB — 27 %, IB — 15 %).

В группе II чаще выявляются келоидные рубцы (41 %), множественные родинки (75 %) и плоская верхняя губа (16 %), однако признаки, чаще выявляемые в северных широтах, встречаются гораздо реже (3, 9 и 25 % случаев).

Редуцированные перепонки, субъективное ощущение сухости кожи и ее истонченность более выражены при приближении к экватору — в группах III и IV (соответственно 23 и 47, 39 и 60, 46 и 51 %). Гиперэластичность кожи одинаково часто встречается в средней полосе России и на экваторе, что достоверно отличает ее от распространенности среди групп Крайнего Севера.

Другие признаки ДСТ кожи и мягких тканей оказались статистически незначимыми.

В результате проведения факторного и дискриминантного анализов установлено, что статистически значимо различаются совокупности переменных, составляющих факторы  $F_1$  (чрезмерная сухость и истонченность кожи, наличие стрий),  $F_2$  (эпикант),  $F_3$  (редуцированные перепонки между пальцами, гипоплазия мускулатуры и жировой ткани) и  $F_4$  (келоидные рубцы, гиперрастяжимость кожи, подкожные сферулы и депигментированные пятна).

Достигнутый уровень значимости четырех функций из пяти не превышает  $p = 0,001$ .

*Поражение соединительной ткани сосудистой системы.* Различия между обследованными группами ( $p < 0,05$ ) наблюдаются по частоте встречаемости повторных носовых кровотечений (IA — 19 %, IB — 11 %, IB — 44 %, II — 31 %, III — 36 %, IV — 42 %) и повышенной кровоточивости десен (IA — 32 %, IB — 33 %, IB — 11 %, II — 22 %, III — 50 %, IV — 62 %).

Другие признаки ДСТ сосудистой системы оказались статистически незначимыми.

В результате установлено, что значимо различаются совокупности переменных, составляющих факторы  $F_1$  (десневые кровотечения, длительные и/или обильные менструации) ( $p < 0,001$ ) и  $F_2$  (петехиально-пятнистые элементы сыпи) ( $p = 0,005$ ).

*Поражение соединительной ткани органа зрения.* Нарушения рефракции и гетерохромия радужной оболочки глаза выявлены в каждой обследованной группе: в IA — 46 % случаев, IB — 44 %, IB — 57 %, II — 53 %, III — 36 % и IV — 44 % случаев, однако статистической значимости не выявлено ( $p = 0,261$ ).

*Поражение соединительной ткани ЦНС.* Наиболее выявляемыми признаками явились проявления вегетососудистой дистонии (IA — 30 %, IB — 22 %, IB — 56 %, II — 34 %, III — 23 % и IV — 24 % случаев) и синкопальные состояния в анамнезе (IA — 19 %, IB — 19 %, IB — 34 %, II — 38 %, IB — 15 %).

III — 20 % и IV — 22 % случаев), однако статистической значимости между этими и другими проявлениями ДСТ ЦНС между группами не выявлено ( $p = 0,368$ ,  $p = 0,068$ ).

Статистически значимо различаются лишь совокупности переменных, составляющих факторы  $F_1$  (вегетососудистая дистония, синкопальные состояния в анамнезе) ( $p < 0,001$ ) и  $F_2$  (анизокория, энурез, дефекты речи) ( $p = 0,04$ ).

Получены характерные спектры системных проявлений дисплазии соединительной ткани у представителей различных климатических поясов за счет следующих показателей: в популяции Крайнего Севера — сколиоз, лордоз позвоночника, астеническое телосложение, потеря нормальной осанки тела, варусная деформация мизинца, эпикант, диспластически измененные ушные раковины, аномалии развития носа, повторные носовые кровотечения; в популяции средней полосы России — асимметрия в длине конечностей, выраженный синдром гипермобильности суставов, килевидная деформация грудной клетки и сандалевидная щель, келоидные рубцы, множественные родинки, плоская верхняя губа, гиперэластичность кожи; в популяции тропической — субтропической зоны — греческая форма стопы, редуцированные перепонки, субъективное ощущение сухости кожи и ее истонченность, повторные носовые кровотечения, десневые кровотечения; в популяции экваториальной — субэкваториальной зоны — плоско-стопие, арахнодактилия, редуцированные перепонки, субъективное ощущение сухости кожи и ее истонченность, гиперэластичность кожи, повторные носовые кровотечения, десневые кровотечения.

### Заключение

Наиболее часто фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани наблюдаются у лиц, проживающих в условиях влияния субэкстремальных природно-климатических факторов Севера, а также в тропической и экваториальной популяциях, что обусловлено, по нашему мнению, напряжением адаптационно-приспособительных механизмов организма под влиянием экзогенных факторов.

Климатические условия оказывают влияние на выраженность проявлений внешних фенотипических стигм дисплазии соединительной ткани, что повышает риск возникновения и усугубления течения уже имеющейся внутренней патологии.

### Список литературы

1. Агаджанян Н. А. Этнические проблемы адаптационной физиологии / Н. А. Агаджанян. — М. : РУДН, 2007. — 57 с.
2. Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Викторова И. А. — Омск, 2004. — 42 с.
3. Егорова Л. В. Клинико-генеалогическая оценка лиц с дисплазией соединительной ткани / Л. В. Егорова //

Материалы пятого юбилейного симпозиума «Дисплазии соединительной ткани». — Омск, 1995. — С. 5–12.

4. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э. В. Земцовский. — СПб. : ТОО «Политекс-Норд-Вест», 1998. — 96 с.

5. Кадурина Т. И. Дисплазии соединительной ткани у детей (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Кадурина Т. И. — СПб., 2003. — 36 с.

6. Мартынов А. И. Синдром дисплазии соединительной ткани (по материалам XV–XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) / А. И. Мартынов, О. В. Степура, О. Д. Остроумова, Л. С. Бак // Клиническая медицина. — 1997. — № 9. — С. 74–76.

7. Орлов С. Н. Пульмонология / С. Н. Орлов, И. А. Баранова, А. Г. Чучалин // Клиническая медицина. — 1999. — № 1. — С. 77–84.

8. Руководство по частной патологии человека : уч. пособие. В 2 ч. Ч. 1 / под ред. Н. К. Хитрова, Д. С. Саркисова, М. А. Пальцева. — М. : Медицина, 2005. — 480 с.

9. Семякина А. Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Семякина А. Н. — М., 1995. — 22 с.

10. Степура О. Б. Аномально расположенные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани сердца / О. Б. Степура, О. Д. Остроумова, Л. С. Пак и др. // Кардиология. — 1997. — № 12. — С. 74–76.

11. Суменко В. В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Суменко В. В. — Оренбург, 2000. — 43 с.

12. Усольцева Л. В. Маркеры дисплазии соединительной ткани, их распространенность и варианты клинического проявления у лиц трудоспособного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Усольцева Л. В. — Пермь, 2002. — 20 с.

13. Ягода А. В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Клиническая медицина. — 2004. — № 7. — С. 30–33.

14. Яковлев В. М. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Готов, Г. И. Нечаева // Терапевтический архив. — 1994. — № 5. — С. 9–13.

15. Burrows N. P. The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome / N. P. Burrows // Clin. Exp. Dermatol. — 1999. — Vol. 24, N 2. — P. 99–106.

16. Byers P. H. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue / P. H. Byers, R. E. Pyeritz, J. Uitto // Matrix. — 1992. — Vol. 12, N 4. — P. 333–342.

17. Cohen L. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse / L. Cohen, H. Bittermann, E. Grenadier et al. // Amer. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57, N 6. — P. 486–487.

18. Cole W. G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression / W. G. Cole // Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. — 1994. — Vol. 47. — P. 29–80.

19. Grogan P. M. Myopathy with skeletal asymmetry and hemidiaphragm elevation is caused by myotubularin mutations / P. M. Grogan [et al.] // Neurology. — 2005. — Vol. 64, N 9. — P. 1638–1640.

20. Grubb B. R. Effect of in vivo corticosteroids on Na<sup>+</sup> transport across airway epithelia / B. R. Grubb, R. C. Boucher // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. 303–308.

21. *Sacheti A.* Chronic pain is a manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome / A. Sacheti, J. Szemere, B. Bernstein // *J. Pain Symptom Manage.* — 1997. — Vol. 14, N 2. — P. 88–93.

22. *Steinmann B.* Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects / B. Steinmann, P. M. Royce, A. Superti-Furga // Eds. P. M. Royce, B. Steinmann. — N. Y., 1993. — P. 351–407.

**DYSPLASIA OF THE CONNECTING TISSUE:  
PREVALENCE AND SPECTRA PHENOTYPICAL  
OF DISPLAYS IN VARIOUS CLIMATIC GIRDLES**

**Yu. O. Onufrijchuk, O. N. Ragozin, \*I. V. Radysh,  
\*Yu. S. Zhuravleva**

*State Medical Institute of Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk*

*\*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow*

With the purpose to study feature of diffusion and characteristic spectra of the dysplasia connecting tissue (CTD) in the representatives of various climatic zones with the help of clinical and statistical methods 337 students aged 16-33 are surveyed. Is established, that in the inhabitants of the North the anomalies of development: scoliosis, lordosis

of backbone, asthenic body build, epycants, anomalies of development the auricles and nose, repeated nasal bleedings prevail; in the population of the Russian midland - asymmetry in length of the extremities, symptoms hypermobility of the joints, keelforms deformation of the thorax and sandalforms chink, keloid cicatrices, plural birth-marks, flat upper lip, hyperelastance of the skin; in the population tropical - subtropical zone - Greek form of the stops, the reduced membranes, subjective sensation of the xeroderma and thinness skins, repeated nasal bleedings, gingival bleedings; in the population equatorial - subequatorial zone - platypodia, spider finger, reduced membranes, subjective sensation of the xeroderma and thinness skins, hyperelastance of the skin, repeated nasal bleedings and gingival bleedings.

**Key words:** dysplasia of the connecting tissue, the North.

**Контактная информация:**

*Радыш Иван Васильевич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Тел. (495) 434-52-66; e-mail: iradysh@mail.ru

Статья поступила 14.07.2008 г.