

## СЕМЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.В. Стрельцова, А.С. Калмыкова  
Ставропольская государственная медицинская академия

**П**оследние десятилетия ознаменовались успехами в диагностике и лечении синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ). В отечественной литературе общепризнанным считается деление дисплазии соединительной ткани на дифференцированную и недифференцированную формы [6,9,12]. Классическими проявлениями дифференцированной ДСТ являются хорошо известные наследственные синдромы Марфана, Элерса-Данло, Лобштейна-Вролика, Холта-Орама [7]. Для дифференцированной дисплазии определены тип наследования, клиническая картина, биохимические дефекты [2]. Однако наиболее часто встречается ДСТ с набором фенотипических признаков, не соответствующих ни одному из наследственных синдромов – недифференцированная форма [6,7,9,12].

Недифференцированный синдром ДСТ (НСДСТ) может иметь наследственную природу, а также приобретенный генез в результате влияния разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития, что при определенной генетической предрасположенности приводит к дизэмбриогенезу [1,6,9]. НСДСТ представляет собой генетически гетерогенную группу, характеризующуюся различными клиническими проявлениями в зависимости от пенетрантности гена [14]. Функциональная неполноценность волокон соединительной ткани может вначале не проявляться, но патологический материал способен накапливаться в поколениях, и у членов семьи проявляются то один, то другой признак [6]. Поиск факторов как средовых, так и генетических, предрасполагающих к развитию СДСТ, является весьма актуальной проблемой.

Цель исследования: проследить характер развития НСДСТ с учетом выявления микроаномалий у родственников для выяснения факторов, предрасполагающих к его развитию.

**Материал и методы.** Обследована 61 семья: пробанды и родственники I, II, III степеней родства. Отбор семей осуществлялся по пробанду (дети в возрасте 3-16 лет) с эхокардиографическими признаками пролапса митрального клапана (ПМК) и/или аномально расположенными хордами. Всего обследовано 369 человек: 61 пробанд, 123 человека – родственники I степени родства, 172 человека – II степени, 21 человек – III степени. Эхокардиографически малые аномалии развития сердца верифицированы у всех детей и у 73,9% родителей. ПМК определялся в 15,3% и 26,8% случаев, аномально расположенная хорда (АРХ) – в 38,8% и

9,8%, их сочетание – в 38,8% и 63,4% у детей и взрослых соответственно.

Дети были разделены на следующие возрастные группы: (3-6 лет – 30 детей, 7-11 лет – 31 ребенок, 12-16 лет – 24 ребенка), мальчиков – 50, девочек – 35. Средний возраст родителей составил  $30,4 \pm 0,41$  года (мужчин 35, женщин 61). Группой сравнения (контрольная группа) послужили 29 детей в возрасте 3-16 лет, не имеющих малых аномалий сердца (МАС), а также 60 их родственников.

На каждую семью составлялась специально разработанная информационная карта, с помощью которой проводилась формализация признаков. Для оценки частоты и характера внешних стигм дизэмбриогенеза у пробандов и их родственников изучали 56 признаков. Исследование включало определение типа конституции, эхокардиографию с доплероанализом. Статистическую обработку материала проводили с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Biostat». Вычисляли t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, парный коэффициент корреляции.

**Результаты и обсуждение.** Исследование показало наличие признаков НСДСТ у родственников всех трех степеней родства. Среднее количество стигм у детей было  $9,6 \pm 0,27$  на одного ребенка, причем в возрасте 3-6 лет –  $7,86 \pm 0,44$ , 7-11 лет –  $10,87 \pm 0,41$ , 12-16 лет –  $10,2 \pm 0,37$ . Выявленная тенденция уменьшения количества признаков в младшей возрастной группе соответствует результатам исследования И.А. Викторовой [3], в которых отмечено, что при рождении ребенка количество стигм минимально, а с возрастом – увеличивается.

У родственников II поколения среднее количество стигм составило  $8,37 \pm 0,23$ , III поколения  $3,09 \pm 0,13$ . Отмечается достоверное нарастание числа стигм дизэмбриогенеза у детей по сравнению с родственниками II ( $p < 0,005$ ) и III поколения ( $p < 0,002$ ). У ближайших родственников детей с ДСТ выявлены идентичные стигмы дизэмбриогенеза. Частота их возрастает соответственно степени родства. Данные результаты можно объяснить накоплением генетического материала в поколениях. Возможно, это пример модифицирующего влияния генотипа на проявление патологического гена, то есть взаимодействие генов, названное С.Н. Давыденковым «усилительным тропизмом».

Наиболее высокая частота встречаемости признаков синдрома дисплазии соединительной ткани (СДСТС) сердца у родственников I степени родства (табл. 1).

НСДСТ встречается у матерей в 91,8% и у отцов – в 57,1% случаев, что позволяет предположить наследственный характер соединительнотканной дисплазии с превалированием так называемого «материнского эффекта».

Высока встречаемость НСДСТ у родственников III степени родства. Частота его встречаемости у бабушек и дедушек составляет 60,9%, у братьев и сестер родителей – 67,7%.

При анализе характера и частоты фенотипических признаков СДСТ, обнаруживаемых при внешнем осмо-

Стрельцова Елена Викторовна, врач педиатр МУЗ «Городская детская поликлиника № 3» г. Ставрополя, соискатель кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии СтГМА, тел.: 89054996679, e-mail: gomk6g@rambler.ru.

Калмыкова Ангелина Станиславовна доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии СтГМА, тел.: (8652)232107, (8652)352970; e-mail: Kangelina@mail.ru.

Таблица 1

## Частота встречаемости признаков СДСТ сердца у родственников I степени родства

| Категория | Степень родства | Всего (абс.) | с СДСТ (абс.) | %    |
|-----------|-----------------|--------------|---------------|------|
| Родители  | мать            | 61           | 57            | 93,5 |
|           | отец            | 35           | 20            | 57,1 |
| Сибсы     | брат            | 13           | 13            | 100  |
|           | сестра          | 13           | 11            | 84,6 |

Таблица 2

## Частота фенотипических признаков СДСТ у детей и их родителей (%)

| Признак                            | Дети                      |                    | Родители                  |                     |
|------------------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------|
|                                    | контрольная группа (n=29) | дети с СДСТ (n=85) | контрольная группа (n=31) | детей с СДСТ (n=77) |
| Синофриз                           | 19,2                      | 23,5               | 9,6                       | 33,7                |
| Ямка на подбородке                 | 0                         | 25,8               | 0                         | 16,8                |
| Гипертелоризм глаз                 | 0                         | 22,3               | 0                         | 6,4                 |
| Голубые склеры                     | 0                         | 22,3               | 0                         | 3,8                 |
| Эпикант                            | 0                         | 20,0               | 0                         | 10,3                |
| Высокое небо                       | 0                         | 68,2               | 0                         | 51,9                |
| Готическое небо                    | 0                         | 18,8               | 0                         | 5,2                 |
| Аномалии прикуса                   | 3,8                       | 16,5               | 0                         | 3,8                 |
| Оттопыренные уши                   | 11,5                      | 23,5               | 6,4                       | 11,6                |
| III тип мочки уха                  | 0                         | 42,3               | 0                         | 45,4                |
| Гипоплазия мочки                   | 0                         | 9,4                | 0                         | 9Д                  |
| Повышенная растяжимость кожи       | 0                         | 9,4                | 0                         | 3,8                 |
| Депигментация                      | 0                         | 5,8                | 0                         | 2,6                 |
| Стрии                              | 0                         | 5,8                | 0                         | 14,6                |
| Множество пигментных пятен         | 0                         | 14,1               | 0                         | 10,4                |
| Воронкообразная клетка             | 0                         | 30,6               | 0                         | 23,4                |
| Плоская грудная клетка             | 0                         | 10,5               | 0                         | 11,7                |
| Крыловидные лопатки                | 0                         | 58,8               | 0                         | 54,5                |
| Арахнодактилия                     | 0                         | 8,2                | 0                         | 6,5                 |
| Положительный тест запястья        | 0                         | 15,2               | 0                         | 7,8                 |
| Положительный тест большого пальца | 0                         | 29,4               | 0                         | 18,1                |
| Двузубец стопы                     | 11,5                      | 36,4               | 12,9                      | 29,8                |
| «Сандалевидная щель» стопы         | 11,5                      | 41,2               | 19,3                      | 46,7                |
| II палец стопы > I                 | 0                         | 20                 | 9,6                       | 25,9                |
| Плоскостопие                       | 0                         | 15,3               | 0                         | 7,8                 |
| Сколиоз                            | 0                         | 11,7               | 0                         | 10,4                |
| Варикозное расширение вен          | 0                         | 3,5                | 0                         | 35,1                |
| Грыжи                              | 0                         | 12,9               | 0                         | 18,2                |
| Гипертелоризм сосков               | 0                         | 15,3               | 0                         | 16,9                |

тре у детей и их родителей (табл. 2), было установлено, что достоверно чаще у детей с СДСТ, чем в контрольной группе, выявлены такие стигмы дизэмбриогенеза как раздвоенный подбородок, гипертелоризм глаз, голубые склеры, эпикант ( $p<0,05$ ), высокое или готическое небо, III тип мочки уха ( $p<0,01$ ), воронкообразная грудная клетка, гипертелоризм сосков ( $p<0,05$ ), крыловидные лопатки ( $p<0,01$ ), двузубец стопы, сандалевидная щель ( $p<0,05$ ).

У матерей и отцов пробандов внешний фенотип формировали высокое небо ( $p<0,01$ ), III тип мочки уха ( $p<0,05$ ), воронкообразная грудная клетка ( $p<0,05$ ), крыловидные лопатки ( $p<0,01$ ), гиперэкстензия дис-

тальных фаланг ( $p<0,05$ ), двузубец стопы ( $p<0,05$ ), сандалевидная щель стопы ( $p<0,01$ ) II палец на стопе больше I ( $p<0,05$ ), варикозное расширение вен ( $p<0,05$ ).

У родственников III поколения (бабушки, дедушки) регистрировались такие стигмы дизэмбриогенеза как ранняя седина волос, синофриз, высокое небо, раннее выпадение зубов, сандалевидная щель, двузубец стопы, II палец на стопе больше I (табл. 3).

Достоверно часто встречаемыми признаками у родственников II степени родства являются: ранняя седина волос, высокое небо, II палец на стопе больше I, плоскостопие, остеохондроз с юношеского возрас-

та, варикозное расширение вен, грыжи, ранняя седина волос ( $p < 0,05$ ).

Одним из основных манифестирующих признаков недифференцированной ДСТ является синдром гипермобильности суставов (СГС). У детей 3-6 лет СГС легкой степени (3-4 балла по R.Beighton) отмечен в 40%, выраженный (5-8 баллов) – в 47,6% и генерализованный (9 баллов) – в 13,4% случаев. В возрастной группе 7-11 лет легкий СГС диагностирован у 9,7% детей, выраженный – у 87,1%, в возрасте 12-16 лет верифицировали легкий и выраженный СГС в 20,8% и 70,8% случаев соответственно.

Большее число детей с легким СГС в возрастной группе 3-6 лет, возможно, связано с явлением физиологической гипермобильности. СГС в парах ребенок-родители выявлен во всех случаях. Суставная гипермобильность выявлена у двух родителей в 24,6% семей, только у отцов – в 6,6%, только у матерей – в 65,6%, что можно объяснить большей распространенностью СГС в женской популяции, а в ряде случаев невозможностью обследования отцов. Градация выраженности СГС у родителей: легкий – в 27,9% случаев, выраженный – в 72,1%. Выявлена корреляционная связь выраженности СГС у детей и родителей ( $r = +0,44$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3  
Частота фенотипических признаков СДСТ у родственников II степени родства

| Признак                    | Контрольная группа (n=42) | Бабушки, дедушки детей с СДСТ (n=86) |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Ранняя седина волос        | 0                         | 29,1                                 |
| Синофронт                  | 14,2                      | 22,1                                 |
| Высокое небо               | 0                         | 24,4                                 |
| «Сандалевидная щель» стопы | 7                         | 19,7                                 |
| II палец на стопе больше I | 0                         | 30,2                                 |
| Двузубец стопы             | 0                         | 16,3                                 |
| Плоскостопие               | 0                         | 15,1                                 |
| Остеохондроз               | 0                         | 11,6                                 |
| Варикозное расширение вен  | 0                         | 33,7                                 |
| Грыжи                      | 0                         | 20,9                                 |
| Ранняя седина волос        | 0                         | 29,1                                 |

Установлена прямая корреляционная связь между количеством стигм и степенью суставной гипермобильности ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогичную клиническую характеристику у пациентов с СДСТ приводит В.Р. Гауэр, которая также отмечает большее, чем у здоровых лиц, среднее количество фенотипических мезенхимальных «знаков», существенно возрастающих по мере увеличения выраженности синдрома гипермобильности суставов. Семейное исследование сибсов и родителей в нашем наблюдении, как и в исследовании Е.М. Спивак, продемонстрировало факт наследования синдрома гипермобильности суставов преимущественно по материнской линии [13].

Астенический тип конституции у детей определялся в 85,4% случаев, у родителей – в 80,5%. Установлена достоверная корреляционная связь типа конституции с количеством внешних стигм ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ). Прямая корреляционная связь выявлена также между астеническим типом конституции и суставной гипермобильностью ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, фенотипическое обследование родственников трех поколений про-

банда с СДСТС позволяет в подавляющем большинстве случаев установить наследственный характер соединительнотканной дисплазии с превалированием так называемого «материнского эффекта». Большая частота встречаемости внешних «мезенхимальных» знаков, возможно, объясняется накоплением генетического материала в поколениях.

## Литература

1. Белоконов, Н.А. Клиническое значение пролапса митрального клапана у детей / Н.А. Белоконов, М.Ю. Белозеров, Г.Г. Осокина // Педиатрия. - 1989. - №2. - С. 71-76.
2. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. - М., 1997. - 287 с.
3. Викторова, И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.А. Викторова. - Омск, 2004.
4. Гауэр, В.Р. Синдром гипермобильности суставов: клиническая характеристика и особенности течения ревматоидного артрита и остеоартроза, развившегося на его фоне: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В.Р. Гауэр. - Ярославль, 1996.
5. Гладких, Н.Н. Пролапс митрального клапана: клиничко-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Н.Н. Гладких. - Ставрополь, 2009.
6. Земцовский, Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э.В. Земцовский. - СПб., 2000. - 114 с.
7. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии / Т.И. Кадурина. - СПб. - 2000. - 290 с.
8. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова. - М., 1996. - 410 с.
9. Красавина, Д.А. Соединительнотканная дисплазия у детей, их диагностика и лечение / Д.А. Красавина. - СПб., 2004. - 40 с.
10. Лукьянов, А.В. Два случая пролапса митрального клапана в одной семье / А.В. Лукьянов // Педиатрия. - 1981. - №5. - С. 70-71.
11. Мартынов, А.И. Пролапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления / А.И. Мартынов // Кардиология. - 1998. - №1. - С. 72-80.
12. Наследственные нарушения соединительной ткани / Российские рекомендации. - Москва, 2009. - 61 с.
13. Спивак, Е.М. Синдром гипермобильности суставов у детей и подростков / Е.М. Спивак. - Ярославль, 2003. - 127 с.
14. Трисветова, К.В. Малые аномалии сердца / К.В. Трисветова, А.А. Бова // Клини. мед. - 2002. - №1. - С. 9-15.
15. Boudoulas, H. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term / H. Boudoulas, S.E. Schaal, J.M. Stang [et al.] // Int. J. Cardiol. - 1990. - Vol. 26. - P. 37-44.
16. Clesbu, M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. Aphenotypic continuum / M.J. Glesbu, M.G. Puents // JAMA. - 1989. - Vol. 262. - P. 523-528.
17. Keane, M.G. Medical management of Marfan syndrome / M.G. Keane, R.E. Pyeritz // Circulation. - 2008. - Vol. 117. - P. 2802-2813.

**СЕМЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**  
Е.В. СТРЕЛЬЦОВА, А.С. КАЛМЫКОВА

Обследована 61 семья: пробанды и родственники I, II, III степеней родства. Отбор семей осуществлялся по пробанду (дети в возрасте 3-16 лет) с эхокардиографическими признаками пролапса митрального клапана и/или аномально расположенными хордами (всего 360 человек).

В подавляющем большинстве случаев установлен наследственный характер соединительнотканной дисплазии с превалированием так называемого «материнского эффекта». Выраженную частоту встречаемости внешних фенотипических признаков в поколениях можно объяснить накоплением генетического материала в поколениях.

**Ключевые слова:** семейное обследование, системная дисплазия соединительной ткани

**THE FAMILY ANALYSIS OF FENES AT CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME**  
STRELTSOVA E.V., KALMYKOVA A.S.

61 families were examined: probands and relatives of I, II and III relation degrees. The family selection was carried out according to the proband (children at the age of 3-16) with the echocardiographic signs of mitral valve prolapse and/or anomalously located chorda. The hereditary character of connective tissue dysplasia with prevalence of so-called "maternal effect" was established in the majority of cases. The high frequency of external phenes in children can be explained by the genetic material accumulation across the generations.

**Key words:** family analysis, connective tissue systemic dysplasia

© Р.В. Павлов, М.С. Кундохова, 2011  
УДК 618.14-003:576.8.077.3

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА**

Р.В. Павлов<sup>1</sup>, М.С. Кундохова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Астраханская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>Диагностический клинический центр №1, Москва

**Н**аружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является одной из ведущих проблем современной гинекологии. Подобное положение определяется рядом факторов. Во-первых, высокой частотой распространения НГЭ среди женщин репродуктивного возраста. Согласно современным данным, эндометриоз выявляется у 30% женщин репродуктивного возраста, обратившихся к гинекологу. Во-вторых, негативным влиянием НГЭ на качество жизни больных, обусловленным болевым синдромом и отрицательным воздействием на репродуктивную функцию. Так, у 38,8% пациенток с синдромом хронических тазовых болей выявляется НГЭ, а структуре причин бесплодия это заболевание находится на втором месте, уступая воспалительным заболеваниям придатков матки [1, 8, 17]. В-третьих, недостаточной эффективностью существующих методов лечения в отношении снижения частоты рецидивов заболевания и восстановления фертильности у больных с бесплодием [3, 4, 5, 6, 7, 16].

В настоящее время единственным методом ранней, доклинической диагностики рецидивов НГЭ является определение в периферической крови (ПК)

уровня СА125, специфичность увеличения которого составляет не более 70%. Прочие неинвазивные методы диагностики (УЗИ, МРТ, КТ) вовсе лишены диагностической значимости в выявлении рецидивов этого заболевания, учитывая размеры эндометриозных гетеротопий на ранних этапах развития. Таким образом, до настоящего времени единственным эффективным методом, позволяющим диагностировать рецидив НГЭ, остается повторная лапароскопия, на выполнение которой соглашаются далеко не все пациентки [2, 3, 8, 11, 13, 14, 15, 18].

Сложившаяся ситуация определяет актуальность разработки новых, статистически обоснованных критериев с применением неинвазивных методов обследования, позволяющих прогнозировать рецидив эндометриоза, в первую очередь на доклиническом этапе. В последнее время многие исследователи занимаются изучением роли иммунной системы в патогенезе НГЭ. Полученные результаты позволили установить не только наличие выраженного дисбаланса иммунного ответа у больных НГЭ [9, 10, 12, 13], но и внедрить новые методы лечения этого заболевания, в том числе с применением цитокинов и их ансамблей. Однако возможность использования иммунологических показателей в прогнозировании рецидивов НГЭ до настоящего времени необоснованно игнорировалась, что и определило цель нашего исследования – увеличить эффективность ранней диагностики рецидивов НГЭ с использованием иммунологического метода обследования пациенток.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 93 пациентки с НГЭ, диагноз которого был верифицирован на этапе клинко-инструментального

Павлов Роман Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом постдипломного образования Астраханской государственной медицинской академии, тел.: 89885900311; e-mail: PAVLOVRV@mail.ru.

Кундохова Мадина Султановна, акушер-гинеколог диагностического клинического центра №1, г. Москва, тел.: 89035611345; e-mail: Madisha09@rambler.ru.