

Синдром Стиклера I типа у детей

А.Н. Семякина, А.В. Поляков, П.В. Новиков, Е.А. Каменец, О.А. Щагина, В.Ю. Воинова, М.И. Яблонская, М.Н. Харабадзе, Н.С. Айрапетова

Type 1 Stickler syndrome in children

A.N. Semyachkina, A.V. Polyakov, P.V. Novikov, E.A. Kamenets, O.A. Shchagina, V.Yu. Voinova, M.I. Yablonskaya, M.N. Kharabadze, N.S. Airapetova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение двух sibсов с синдромом Стиклера I типа. Особое внимание уделено клиническим проявлениям и молекулярной диагностике заболевания. Разработанная методика анализа ДНК больных с этой патологией позволила обнаружить ранее не описанную мутацию в участке интрон-экзонного соединения гена *COL2A1* с.1069-1G>C. Установлено, что клиника болезни обусловлена найденной мутацией, приведшей к укорочению полипептидной цепи, нарушению сборки белка и утрате его функции. Показана сложность дифференциальной диагностики синдрома Стиклера I типа с другими фенотипически сходными патологическими состояниями.

Ключевые слова: дети, синдром Стиклера I типа, артроофтальмопатия, клинические признаки, ДНК-диагностика, ген *COL2A1*, лечение, профилактика.

The authors present the data available in the literature and their clinical observation of two sibs with type 1 Stickler syndrome. Particular attention is given to its clinical manifestations and molecular diagnosis. The developed procedure for analyzing DNA from patients with this pathology has permitted identification of earlier non-described mutation at the site c.1069-1G>C of the intron-exon junction of the *COL2A1* gene. The clinical picture of the disease has been found to be caused by the discovered mutation leading to the shortening of the polypeptide chain, the impaired assembly of protein and its function loss. It is shown how difficult to make differential diagnosis of type 1 Stickler syndrome with other phenotypically abnormalities.

Key words: children, type 1 Stickler syndrome, arthro-ophthalmopathy, clinical signs, DNA diagnosis, *COL2A1* gene, treatment, prevention.

Моногенные болезни соединительной ткани — довольно обширная группа нозологических форм, большинство из которых относится к коллагенопатиям и характеризуется тяжелыми поражениями жизненно важных органов и систем организма, приводящими к необратимым инвалидизирующим расстройствам. Для этих заболеваний типична патология опорно-двигательного аппарата, сердечно-

сосудистой системы, органов зрения и слуха.

Моногенные болезни соединительной ткани нередко встречаются в педиатрической практике, вызывая у врачей обоснованные затруднения в установлении диагноза и ведении таких пациентов. Как правило, наибольшие патологические изменения того или иного органа, обуславливающие снижение качества жизни больного, вынуждают его обращаться, в первую очередь, к специалистам узкого профиля (окулисту, ортопеду, оториноларингологу, кардиологу и пр.) и длительное время наблюдаться у них по поводу глазной патологии (миопии высокой степени, отслойки сетчатки, подвывиха хрусталиков), деформации грудной клетки и позвоночника, недостаточности кровообращения и т.п., надолго оставаясь с диагнозами, установленными на основании локальной патологии перечисленных органов и систем. Фенотипическое сходство ряда наследственных болезней соединительной ткани (например, синдромов Марфана, Элерса—Данло и Билса) затрудняет их дифференцирование и постановку истинного диагноза.

Примером подобных заболеваний служит синдром Стиклера, впервые описанный американским вра-

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 3:45–51

Адрес для корреспонденции: Семякина Алла Николаевна — д.м.н., главный научный сотрудник отдела врожденных и наследственных заболеваний у детей МНИИ педиатрии и детской хирургии

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., руководитель отдела

Воинова Виктория Юрьевна — к.м.н., ведущий науч. сотрудник

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., старший научный сотрудник

Харабадзе Мальвина Надарьевна — к.м.н., врач

Айрапетова Нана Сергеевна — врач

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Тел.: (495) 483-03-12, e-mail: pnovikov@pedklin.ru

Поляков Александр Владимирович — д.б.н., проф., зав. лабораторией

ДНК-диагностики медико-генетического научного центра РАМН

Каменец Елена Александровна — фельдшер-лаборант

Щагина Ольга Анатольевна — к.м.н., старший научный сотрудник

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

чом G.B. Stickler и соавт. в 1965 г. Авторы в результате анализа многолетней работы американской клиники Мейо выделили новую болезнь, основными симптомами которой были прогрессирующая миопия, проявляющаяся в первой декаде жизни и заканчивающаяся отслойкой сетчатки, а также преждевременные дегенеративные изменения в различных суставах, их повышенная гипермобильность и расширение эпифизов по данным рентгенографии [1].

Доказано, что синдром Стиклера относится к системным наследственным заболеваниям соединительной ткани, к группе коллагенопатий. При этой патологии нарушаются структура и функция коллагенов 2-го или 11-го типов. Согласно современной классификации, выделяют три типа синдрома Стиклера.

Тип I болезни обусловлен мутациями в гене α -1 цепи коллагена 2-го типа — *COL2A1* [2]. Коллаген 2-го типа является одним из основных компонентов межклеточного матрикса различных видов соединительной ткани: костной, хрящевой, ткани сухожилий, миокарда, а также стекловидного тела. Другое название коллагена 2-го типа — хрящевой коллаген; он содержит три полипептидные цепи, имеет строение тройной спирали и выполняет в основном структурную функцию. Повреждение в гене *COL2A1* влечет за собой экспрессию дефектного коллагена и нарушения структуры и функции соответствующих тканей.

Локализация гена *COL2A1* была установлена в 1986 г. Он расположен на длинном плече хромосомы 12, в регионе 12q13.11—q13.2 и содержит 54 экзона общей протяженностью примерно 16,5 тыс. пар нуклеотидов. [3]. На сегодняшний день выявлены 152 мутации в этом гене, из которых подавляющую часть (71,7%) составляют нуклеотидные замены. Преобладают нонсенс-мутации (20%) с заменой цитозина на тимин, что приводит к синтезу существенно укороченного полипептида [4].

Синдром Стиклера II типа связывают с мутациями α -1 цепи коллагена 11-го типа — *COL11A1* (ген картирован в регионе 1p21) [5, 6]. Тип III — обусловлен мутацией в гене α -2 цепи коллагена 11-го типа — *COL11A2* (ген картирован в регионе 6p21.3) [7].

Синдром Стиклера I типа наследуется аутосомно-доминантно. Распространенность и частота синдрома составляют 1:10 000 в общей популяции или 1:7500—1:9000 в популяции новорожденных [8].

Клиническая симптоматика болезни отличается выраженным клиническим полиморфизмом и прогрессиентностью течения. Ведущими клиническими симптомами заболевания являются поражения опорно-двигательного аппарата и органа зрения, на что указывает альтернативное название синдрома — врожденная прогрессирующая артроофтальмопатия. Основные проявления: врожденная миопия высокой степени, мембранозно-пролиферативные изменения стекловидного тела и отслойка сетчатки. Воз-

можны также астигматизм, катаракта, косоглазие и глаукома [9—11]. Изменения опорно-двигательного аппарата характеризуются ранним появлением болей в суставах, их первоначальной гиперподвижностью с последующим постепенным формированием дегенерации суставов. Описаны также сколиозы и кифозы. Рентгенологически изменения костей и суставов соответствуют картине легкой формы спондилоэпифизарной дисплазии.

Для больных с синдромом Стиклера свойственно уплощение средней части лица, что обусловлено недоразвитием этой части лицевого скелета, в частности скуловых костей и переносы. Наряду с этим лицевые аномалии включают маленькие размеры верхней и нижней челюстей, выступающую верхнюю губу, незаращение мягкого и твердого неба. Нередко больные имеют марфаноидный фенотип [9].

Тугоухость входит в перечень основных признаков синдрома Стиклера I типа. Снижение слуха, как правило, бывает легкой или средней степени, носит кондуктивный или смешанный характер и обычно не требует использования слуховых аппаратов.

Примерно у половины пробандов регистрируется пролапс митрального клапана [12].

Психоречевое развитие детей, как правило, соответствует норме, однако описаны случаи сниженного интеллекта легкой или средней степени.

G. Stickler и соавт. определили частоту отдельных ведущих симптомов болезни и сроки их манифестации. С этой целью были проанализированы ответы 316 больных на разосланную анкету [13]. Наиболее часто (у 95% пациентов) встречалась патология органа зрения, в том числе миопия (у 80%) и отслойка сетчатки (у 60%), затем поражение суставов (у 90%), лицевые аномалии (у 84%) и нарушения слуха (у 70%).

По данным литературы, лечение больных синдромом Стиклера ограничено в основном хирургическими методами, которые включают криотерапию и лазерное воздействие на отслойку сетчатки, пластику мягкого и твердого неба, протезирование суставов. Широко используются также слуховые и мобильные пособия, наиболее актуальные для больных с III типом синдрома.

В связи с редкостью патологии, ее сходством с рядом приобретенных и наследственных болезней соединительной ткани, исключительной важностью своевременного медико-генетического консультирования приводим клиническое наблюдение и тактику диагностики синдрома Стиклера I типа у 2 sibсов, обследованных в отделении врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Александра В., 8 лет, поступила в клинику впервые с жалобами на изменение формы суставов, боли в области поясницы, снижение остроты зрения, мелкие точечные кровоизлияния на коже, преимущественно в области суставов, эпизоды недержания мочи и кала,

дефекты речи и особенности поведения.

При анализе родословной (рис. 1) установлено, что брак не родственник. Мать ребенка здорова. С её слов, отец девочки высокого роста, астенического телосложения, имел увеличенные суставы, послеоперационные шрамы в области бедер и миопию высокой степени. Мужчина с семьей не живет, поэтому о характере оперативных вмешательств женщина не знает. Младший брат девочки имеет сходную с сестрой клиническую симптоматику.

Пробанд от 1-й беременности, протекавшей с анемией и нефропатией в III триместре. Роды на 39-й неделе в ягодичном предлежании. Девочка родилась с массой тела 2800 г, длиной 48 см. Неонатологами родильного дома было выявлено полное незаращение мягкого и твердого неба. В возрасте 1 мес ребенок впервые был осмотрен врачом-генетиком, который констатировал некоторое увеличение локтевых и коленных суставов, наличие лицевых микроаномалий.

С 6 мес жизни появилось сходящееся косоглазие, с 1 года — прогрессирующий кифосколиоз. С 2 лет девочка наблюдалась эпидемиологом по поводу симптоматической парциальной эпилепсии, задержки психомоторного и речевого развития. Дважды (в возрасте 1 год 8 мес и 6 лет) ребенок был оперирован в связи с врожденными дефектами мягкого и твердого неба.

В возрасте 5 лет появились жалобы на периодические боли и слабость в ногах, рецидивирующие экхимозы в области суставов. Обследование ребенка в клинике Санкт-Петербурга позволило диагностировать вторичную тромбоцитопатию с нарушением агрегационной активности тромбоцитов. В возрасте 7 лет появилось недержание мочи и кала. Врачами Санкт-Петербурга было высказано предположение о наличии у девочки синдрома Стиклера III типа. В связи с дистрофическими изменениями в позвоночнике и выраженным болевым синдромом ребенку было запрещено ходить и находиться в вертикальном положении, что обусловило вынужденное положение больной. Для уточнения диагноза больная была направлена в от-

деление врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

При поступлении в клинику были выявлены дисгармоничные показатели физического развития ребенка: длина тела — 128 см (90-й перцентиль), масса тела — 32 кг (ниже 3-го перцентиль). Наряду с этим обращали на себя внимание брахицефалия, плоское лицо, короткий нос с уплощенным переносьем, увеличение объема и контрактуры плечевых, локтевых, тазобедренных и коленных суставов, кифоз грудного

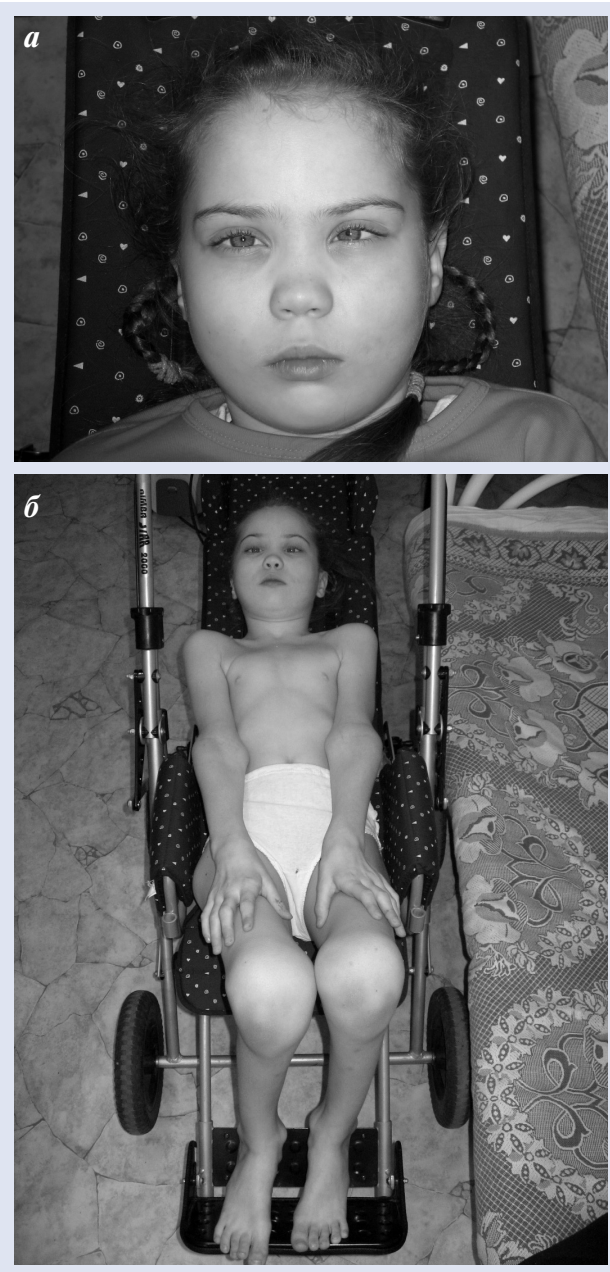


Рис. 2. Александра В., 8 лет, с синдромом Стиклера I типа. а — особенности строения лицевого скелета: плоское лицо, запавшее переносье, короткий нос, эпикант, косоглазие; б — увеличение и тугоподвижность крупных суставов, увеличение и деформация межфаланговых суставов.

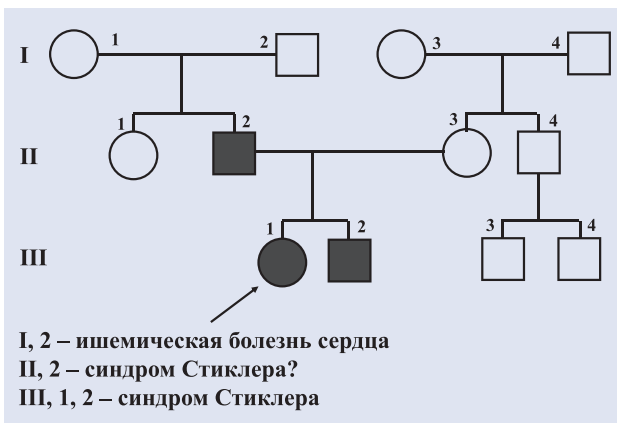


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи В.

отдела позвоночника (рис. 2). Психическое развитие девочки соответствовало возрастной норме. Она училась на дому по общеобразовательной программе, но имелись определенные трудности с ее усвоением.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило выраженную синусовую брадиаритмию с частотой сердечных сокращений 55—72 в минуту, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков. При эхокардиографии диагностирован пролапс митрального клапана. Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек патологии не обнаружило.

На электроэнцефалограмме очаговых изменений и эпизнаков не зарегистрировано. По данным электроэнцефалографии признаков переднероговой и супраспинальной активности не выявлено. Аудиометрия констатировала двустороннюю нейросенсорную тугоухость I—II степени.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга установлены признаки синдрома Арнольда—Киари I степени. Магнитно-резонансная томография грудного и поясничного отделов спинного мозга показала сдавление переднего эпидурального пространства дисками и телами грудных позвонков с усилением кифоза позвоночного столба на этом уровне. Ультрасонография позвоночника и тазобедренных суставов выявила признаки спондиломиелодисплазии, врожденной «бабочковидной» деформации V поясничного позвонка, остеопороз позвонков.

Окулистом диагностирована миопия высокой (12 D) степени.

Клинические анализы крови и мочи без изменений. Коагулограмма выявила тенденцию к гиперкоагуляции, проявляющуюся незначительным повышением содержания протромбина (98%, при норме 80—90%), снижением скорости фибринолиза до 18 мин (норма 4—10 мин), значительным количеством растворимых фибрин-мономерных комплексов в сосудистом русле. Полученные данные были расценены как компенсаторные у ребенка с коллагенопатией и вторичным нарушением тромбоцитарного звена гемостаза.

Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ (белкового, жирового, углеводного и минерального), были нормальными. Исследование аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи изменений не выявило. Кариотип девочки — 46,XX, что соответствовало норме.

Таким образом, данные родословной (идентичная клиническая симптоматика у отца девочки и ее младшего брата) и совокупность фенотипических признаков (высокий рост, врожденная миопия высокой степени, плоское лицо, незаращение мягкого и твердого неба, поражение суставов, нейросенсорная тугоухость I—II степени) свидетельствовали в пользу диагноза наследственной прогрессирующей артроофтальмопатии — синдрома Стиклера, вероятнее всего, I типа.

Василий В., 6 лет (рис. 3), младший брат Александры В., также обследованный в отделении, имел сходную с сестрой клиническую симптоматику: высокий

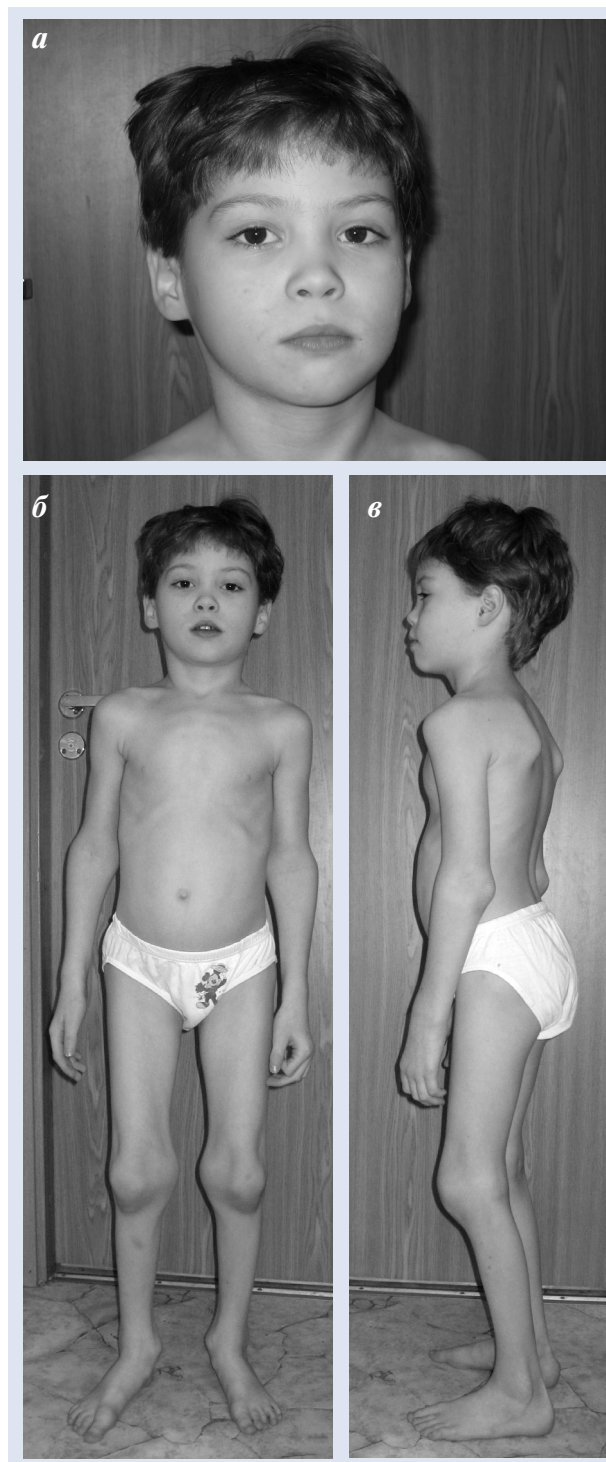


Рис. 3. Василий В., 6 лет, с синдромом Стиклера I типа.
а — особенности лицевого скелета; *б* — деформация грудной клетки, увеличение и тугоподвижность крупных суставов; *в* — крыловидные лопатки, плоское лицо, астеническое телосложение, тугоподвижность крупных суставов и поясничный лордоз.

рост, астеническое телосложение, увеличение объема и контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, поясничный лордоз, уплощение средней части лица, снижение остроты зрения (миопия слабой степени, смешанный астигматизм) и слуха (двусторонняя сенсоневральная тугоухость II—III степени). У мальчика, в отличие от сестры, отсутствовали дефект мягкого и твердого неба, петехиальные высыпания в области суставов, менее значимы были дистрофические изменения позвоночника, в связи с чем ребенок имел более расширенный двигательный режим. Интеллектуальное развитие больного соответствовало возрастной норме.

Электрокардиографическое исследование выявило эктопический правопредсердный ритм, выраженную брадикардию; частота сердечных сокращений колебалась от 84 до 55 в минуту. При эхокардиографии отмечена дисфункция митрального клапана. Исследования других органов и систем изменений не выявили.

Таким образом, результаты клинко-лабораторного обследования мальчика, также как и его сестры, свидетельствовали в пользу наследственной прогрессирующей артроофтальмопатии — синдрома Стиклера I типа. Тем не менее требовалось проведение дифференциального диагноза с заболеваниями, характеризующимися высоким ростом, астеническим телосложением, патологией опорно-двигательного аппарата, органов зрения и слуха.

Наличие у детей рентгенологических признаков спондилоэпифизарной дисплазии, диспропорционального телосложения с укорочением туловища, относительным удлинением конечностей и поясничным лордозом обусловило необходимость проведения дифференциального диагноза с группой спондилоэпифизарных дисплазий. Однако для этих заболеваний характерно отставание в росте, тогда как у сибсов длина тела была высокой (90-й перцентиль), что позволило исключить эти болезни.

Астеническое телосложение, патология опорно-двигательного аппарата с особенностями строения лицевого скелета, а также поражение органа зрения свойственно синдрому Марфана — моногенному заболеванию соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования. В отличие от синдрома Стиклера у больных с синдромом Марфана никогда не бывает увеличения и тугоподвижности крупных суставов, а лицевые аномалии и патология глаз носят другой характер (узкий лицевой скелет, подвывих хрусталиков). У сибсов отсутствовал также один из кардинальных признаков синдрома Марфана — расширение и аневризма аорты. Вся перечисленная симптоматика свидетельствовала об отсутствии у детей этого наследственного заболевания соединительной ткани.

Гипермобильность суставов, наблюдавшаяся у сибсов в раннем возрасте, патология органа зрения и пролапс митрального клапана могли служить основанием

для проведения дифференциального диагноза с синдромом Элерса—Данло. Однако формирование у детей с возрастом тугоподвижности и увеличения объема суставов, а также наличие тугоухости категорически противоречили диагнозу синдрома Элерса—Данло.

Марфаноидный фенотип и аутосомно-доминантный тип наследования характерны также для синдрома Билса, или врожденной контрактурной арахнодактилии [14]. У сибсов контрактуры сформировались постепенно, спустя несколько лет после рождения, в то время как при синдроме Билса с возрастом наблюдается тенденция к обратному развитию тугоподвижности суставов. Наконец, отсутствие у детей своеобразной формы ушной раковины, так называемого «мятого» уха позволило окончательно исключить этот диагноз.

Фенотипическим сходством с синдромом Стиклера обладают также больные, страдающие гомоцистинурией — наследственным нарушением обмена серосодержащей аминокислоты метионина. Для этой патологии характерны тромбозы артерий и вен, приводящие к развитию ранних инсультов и инфарктов миокарда, а также снижение интеллекта. Отсутствие у сибсов этих симптомов наряду с нормальными показателями аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи (нормальный уровень метионина и цистина, отсутствие гомоцистина) опровергали наличие гомоцистинурии у пробандов.

В дифференциально-диагностический ряд была включена также множественная эндокринная неоплазия IIБ типа, патогномичными признаками которой являются: марфаноидный фенотип, высокий рост, своеобразные черты лица, обусловленные формированием большого количества подслизистых неврином (очень полные губы, большой язык), а также склонность к раннему развитию злокачественных новообразований (рак щитовидной железы, надпочечников и пр.). Отсутствие у детей подобных симптомов исключало эту патологию.

Кардинальными признаками синдрома Стиклера, или наследственной прогрессирующей артроофтальмопатии являются:

- аутосомно-доминантный тип наследования;
- ранняя манифестация болезни, проявляющаяся гипермобильностью суставов с последующим увеличением их объема, формированием тугоподвижности и дегенеративной артропатии;
- марфаноидный фенотип;
- врожденная прогрессирующая миопия высокой степени;
- тугоухость;
- незаращение мягкого и твердого неба;
- пролапс митрального клапана;
- рентгенологические признаки спондилоэпифизарной дисплазии;
- гипоплазия средней части лица, короткий нос.

При проведении дифференциальной диагностики исключались синдромы Стиклера II и III типов. По данным литературы, III тип болезни отличается отсутствием глазной патологии, а для II типа характерно тяжелое и раннее поражение слуха, в результате чего дети не могут обходиться без слуховых аппаратов. Эти симптомы отсутствовали у сибсов, что исключало наличие II и III типов болезни и свидетельствовало в пользу синдрома Стиклера I типа.

Для окончательного подтверждения диагноза необходимо было провести молекулярно-генетическое исследование. ДНК-диагностика проводилась на базе лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН. Для этой цели были использованы лимфоциты периферической крови пробандов. Выделение ДНК осуществлялось с помощью наборов DLatom™DNA, согласно протоколу фирмы-производителя. Для анализа последовательностей экзонов гена *COL2A1* применялась полимеразная цепная реакция с праймерами, последовательность которых выбиралась из прилежащих интронных областей на основе нуклеотидных последовательностей анализируемых фрагментов ДНК, имеющих в базе данных GeneBank. Определение нуклеотидной последовательности амплифицированных фрагментов ДНК проводили по методу Сенгера на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems) с использованием набора для секвенирования и протокола фирмы-производителя. После первичной идентификации мутации у пробанда установление мутации у второго сибса проводили методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Фрагмент с нуклеотидной заменой, длина которого составляет 194 пар нуклеотидов, предварительно обрабатывался рестриктазой NlaIV. Соответственно, в норме получались фрагменты длиной 62, 46, 44 и 42 пар нуклеотидов, а при замене — 108, 44 и 42 пар нуклеотидов. Результаты анализа визуализировались с помощью электрофореза в полиакриламидном геле. Для определения влияния найденной мутации на сайты сплайсинга про-мРНК гена *COL2A1* была использована программа NetGene2 [15].

Методом прямого автоматического секвенирования кодирующих областей и участков экзон-интронных соединений гена *COL2A1* у пробанда были обнаружены изменения нуклеотидной последовательности гена. Была выявлена ранее не описанная замена нуклеотида (гуанина на цитозин) в участке интрон-экзонного соединения гена *COL2A1* с.1069-1G>C в гетерозиготном состоянии (рис. 4). Найденная нуклеотидная замена приводит к исчезновению 3'-сайта сплайсинга (акцепторного) на границе интрона 17 и экзона 18 гена *COL2A1*. Это влечет за собой делецию экзона 18 в мРНК и трансляцию измененного белка с выпадением аминокислотных остатков с 357 по 374: p.Gly357—Lys374del. Укороченные полипептидные цепи не могут

правильно инкорпорироваться в фибриллы зрелого коллагена в межклеточном веществе хрящевой ткани и стекловидного тела, что обуславливает фенотип синдрома Стиклера I типа.

Для оптимизации диагностики синдрома Стиклера была разработана система анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (рис. 5), которая позволила выявить наличие аналогичной мутации у второго сибса.

В клинике детям проводилась комплексная терапия, которая включала медикаментозное лечение (20% раствор элькара 400 мг/сут, 0,0009% раствор

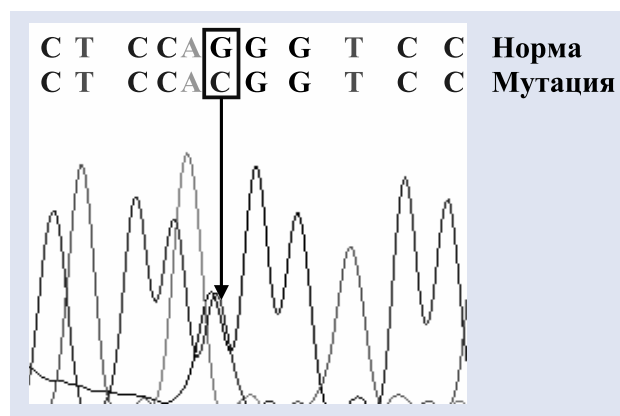


Рис. 4. Результаты прямого секвенирования фрагмента ДНК-последовательности, соответствующего экзону 18, у одного из сибсов. Стрелкой указана замена гуанина на цитозин в гетерозиготном состоянии.

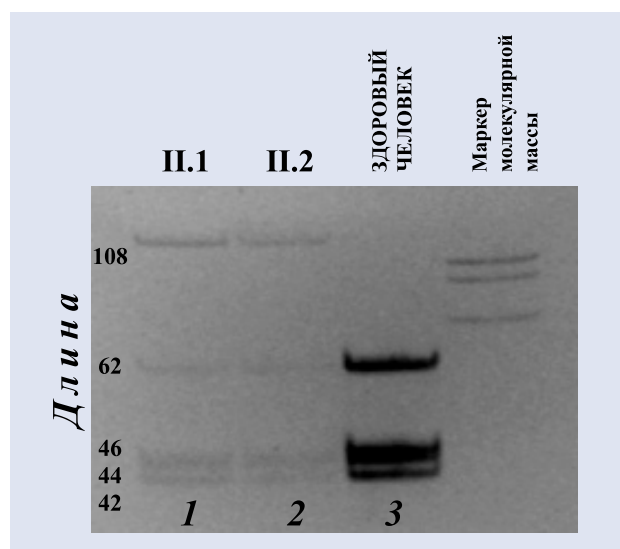


Рис. 5. Электрофореграмма с результатами анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК пробанда с установленной мутацией (1) и его сибса (2). У обоих детей после обработки ДНК рестриктазой присутствует фрагмент длиной 108 нуклеотидов. У здорового человека (3) этот фрагмент не обнаруживается.

оксидевита 0,5 мкг/сут, актовегин 1 мл внутримышечно № 10, цитохром С 4 мл внутримышечно № 10, остеогенон 2 таблетки в сутки, нейромультивит 1 таблетка в сутки), физиотерапевтические мероприятия (магнитотерапия на область нижних конечностей и позвоночника № 10, фонофорез с мазью траумель на область коленных суставов № 10), а также сеансы общего массажа и лечебной физкультуры с преимущественным воздействием на суставы и позвоночник.

В заключение следует подчеркнуть, что точная

диагностика заболевания с определением типа синдрома Стиклера и идентификацией генной мутации крайне важна для медико-генетического консультирования семьи и особенно для детей при их вступлении в брак. Риск появления больного потомства у сибсов при достижении ими взрослого состояния очень высок и составляет 50%. Молодым семьям обязательно будет показано проведение пренатальной диагностики с определением мутации гена *COL2A1* в биоптатах хориона на 9–10-й неделе беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stickler G.B., Belau P.G., Farrell F.J. et al.* Hereditary Progressive Arthro-Ophthalmopathy // *Mayo Clin. Proc.* 1965. V. 40. P. 433–455.
2. *Libeфарb R.M., Levy H.P., Peter S.R. et al.* The Stickler syndrome: genotype/phenotype correlation in 10 families with Stickler syndrome resulting from 7 mutations in the type II collagen gene locus *COL2A1* // *Genet. Med.* 2003. № 5. P. 21–27.
3. *Freddi S., Savarirayan R., Bateman J.F.* Molecular diagnosis of Stickler syndrome: A *COL2A1* stop codon mutation screening strategy that is not compromised by mutant mRNA instability // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 90. P. 398–406.
4. *Wilkin D.J., Libeфарb R., Davis J. et al.* Rapid determination of *COL2A1* mutations in individuals with Stickler syndrome: analysis of potential premature termination codons // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 94. P. 141–148.
5. *Majava M., Hoornaert K.P., Bartholdi D. et al.* A report on 10 new patients with heterozygous mutations in the *COL11A1* gene and a review of genotype-phenotype correlations in type XI collagenopathies // *Am. J. Med. Genet.* 2007. Vol. 143A. P. 258–264.
6. *Sirko-Osadsa D.A., Zlotogora J., Tiller G.E. et al.* A third Stickler syndrome locus is linked to *COL11A1*, the gene encoding the alpha-1 subunit of collagen XI. (Abstract) // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59 (suppl.). A17.
7. *Brunner H. G., van Beersum S. E. C., Warman M. L. et al.* A Stickler syndrome gene is linked to chromosome 6 near the *COL11A2* gene // *Hum. Molec. Genet.* 1994. № 3. P. 1561–1564.
8. http://en.wikipedia.org/wiki/Stickler_syndrome
9. *Rose P.S., Levy H.P., Libeфарb R.M. et al.* Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria // *Am. J. Med. Genet.* 2005. Vol. 138A. P. 199–207.
10. *Spallone A.* Stickler syndrome: a study of 12 families // *Brit. J. Ophthalmol.* 1987. Vol. 71. P. 504–509.
11. *Ang A., Poulson A.V., Goodburn S.F. et al.* Retinal detachment and prophylaxis in type I Stickler syndrome // *Ophthalmology.* 2008. Vol. 115, № 1. P. 164–168.
12. *Ahmad N., Richards A.J., Murfett H.C. et al.* Prevalence of mitral valve prolapse in Stickler syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 2003. Vol. 116A. P. 234–237.
13. *Stickler G.B., Hughes W., Houchin P.* Clinical features of hereditary progressive arthroophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey // *Genet. Med.* 2001. № 3. P. 192–196.
14. Баршнев Ю.И., Казанцева Л.З., Семякина А.Н. и др. Дифференциальный диагноз болезни Марфана и некоторых сходных с ним синдромов (синдромы Билса и Стиклера) у детей // *Вопр. охран. мат. и дет.* 1983. № 4. С 41–55.
15. <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/>.

Поступила 26.11.09