

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 616-053.2:616.411-003.971  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11051>  
ISSN 2073-8137

## СЕМЕЙНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И АССОЦИИРОВАННАЯ СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

А. С. Калмыкова, Н. А. Федько, Н. В. Зарытовская, В. С. Калмыкова

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

## FAMILY MANIFESTATIONS OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME AND ASSOCIATED SOMATIC PATHOLOGY

Kalmykova A. S., Fedko N. A., Zarytovskaya N. V., Kalmykova V. S.

Stavropol State Medical University, Russia

Обследована 61 семья: пробанды и родственники I, II, III степени родства. Отбор семей осуществлялся по пробанду (дети в возрасте 3–16 лет) с внешними признаками дисплазии соединительной ткани. Всего обследовано 369 человек: 61 пробанд, 123 человека – родственники I степени родства, 164 человека – II степени, 21 человек – III степени.

Клинико-генеалогический анализ структуры соматической патологии в семьях таких детей выявил тесную корреляционную связь хронической патологии у родственников и пробанда. Повышенный уровень аутоантител к коллагенам у детей и их родителей как маркер НСДСТ, вероятно, лежит в основе наследственной предрасположенности к формированию соединительнотканых нарушений у последующего поколения. Полученные результаты важны для разработки индивидуальных программ профилактики возможных осложнений при НСДСТ у детей.

*Ключевые слова:* дети, недифференцированный синдром дисплазии соединительной ткани, соматическая патология, аутоантитела к коллагенам

*A total of 61 families were surveyed: probands and relatives of I, II, III degrees of relationship. Selection of families was carried out by a proband (children at the age of 3–16) with external signs of connective tissue dysplasia. In total 369 persons are surveyed: 61 probands, 123 persons – relatives of I degree of relationship, 164 persons – II degree, 21 persons – III degree.*

*Clinical and genealogical analysis of the structure of somatic pathology in the families of these children has revealed a close correlation connection of chronic pathology in the proband and relatives. The elevated level of autoantibodies to collagen in children and their parents, as a UCTDS marker, probably underlies the hereditary predisposition to the formation of connective tissue disorders in the next generation. The received results are important for the development of individual programs of prevention of possible complications in children with UCTDS.*

*Key words:* children, undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, somatic pathology, autoantibodies to collagen

**А**ктуальность проблемы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) определяется широкой распространенностью признаков дисморфогенеза, тенденцией к накоплению генетических дефектов в общем генофонде, увеличением удельного веса ДСТ в виде недифференцированных форм, предрасположенностью к приобретенной патологии, трудностями дифференциальной диагностики, а также особенностями течения отдельных клинических форм, снижением качества жизни, ростом экологического неблагополучия [1, 3, 6, 12, 13, 14].

Среди основных причин ДСТ в настоящее время выделяют изменения темпов синтеза и сборки коллагена и эластина, синтез незрелого коллагена, нарушение структуры коллагеновых и эластиновых волокон вследствие их недостаточной поперечной

сшивки. В основе указанных морфологических нарушений лежат наследственные либо врожденные мутации генов, непосредственно кодирующих соединительнотканые структуры, ферменты и их кофакторы, а также неблагоприятные факторы внешней среды [7, 8, 11, 12].

В современной литературе имеется достаточное количество работ, в которых указывается роль недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани (НСДСТ) в формировании различных видов соматической патологии у взрослых и детей [2, 3, 4, 5, 7]. Функциональная неполноценность волокон соединительной ткани может вначале не проявляться, но патологический материал способен накапливаться в поколениях, и у членов семьи выявляется то один, то другой признак [7, 9, 10].

В этой связи особую актуальность представляют исследования по изучению характера соматической патологии у детей с НСДСТ и их родственников для ранней диагностики и профилактики осложнений.

Цель исследования: изучить характер соматической патологии и уровень аутоантител к коллагенам у детей с недифференцированным синдромом дисплазии соединительной ткани и их родственников.

**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). Диагностика НСДСТ основывалась на перечне внешних признаков дисплазии соединительной ткани, изложенных в рекомендациях «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани» [10].

Критериями исключения из исследования были: наследственные синдромы (Марфана, Элерса – Данло, Романо – Уорда и др.).

Всего обследовано 369 человек: 61 пробанд, 123 родственника I степени, 164 родственника II степени, 21 родственник III степени родства. 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 послужили 29 детей в возрасте 3–16 лет, не имеющих признаков НСДСТ, а также 60 их родственников.

Осуществляли фенотипический анализ с определением варианта диспластического синдрома или фенотипа [5, 7, 10]. Для оценки частоты и характера внешних стигм дизэмбриогенеза у пробандов и их родственников изучали 56 признаков. Для каждой семьи составлялась специально разработанная информационная карта, с помощью которой проводилась формализация признаков. Исследование включало комплексный анализ состояния здоровья детей и их родственников с изучением внешних фенотипических проявлений ДСТ, висцеральных проявлений на основании ультразвукового исследования внутренних органов, заключений специалистов, эхокардиографии с доплероанализом, определения аутоантител (ААТ) к коллагенам I–V типов у детей и членов их семей.

Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ проводили у детей с 7 лет и их родственников с использованием аппаратно-компьютерного комплекса «Кардиотехника-04» («Инкарт», Санкт-Петербург), при этом обследуемые придерживались обычного режима дня, отмечая основные моменты в дневнике наблюдения.

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 составило  $9,6 \pm 0,27$  на одного ребенка, причем в возрасте 3–6 лет их было  $7,86 \pm 0,44$ , 7–11 лет –  $10,87 \pm 0,41$ , 12–16 лет –  $10,2 \pm 0,37$ .

У родственников II поколения среднее количество стигм составило  $8,37 \pm 0,23$ , III поколения  $3,09 \pm 0,13$ . Отмечалось достоверное нарастание числа стигм дизэмбриогенеза у пробандов в сравнении с родственниками II ( $p < 0,005$ ) и III поколения ( $p < 0,002$ ). У ближайших родственников обследуемых с НСДСТ

выявлены идентичные стигмы дизэмбриогенеза, частота их возрастала соответственно степени родства.

У 31 (50,8 %) ребенка с НСДСТ и 32 (33,4 %) их родителей были зарегистрированы клинически значимые нарушения сердечного ритма в виде пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии (частой, парной, полиморфной), фибрилляции предсердий, синоатриальной и атриовентрикулярной блокад II степени.

Эхокардиографически малые аномалии развития сердца верифицированы у 92,3 % детей и у 75,3 % родителей. Пролапс митрального клапана определялся у 15,3 % пробандов и 26,8 % их родителей, аномально расположенная хорда (АРХ) – в 38,8 и 9,8 % случаев, их сочетание – в 38,8 и 63,4 % случаев у детей и взрослых соответственно (табл. 1).

Таблица 1

**Частота встречаемости фенотипических признаков НСДСТ сердца родственников I степени родства**

Категория	Степень родства	Всего	с НСДСТ	%
Родители	Мать	61	57	93,5
	Отец	35	20	57,1
Сибсы	Братья	13	13	100
	Сестры	13	11	84,6

НСДСТ встречался у 91,8 % матерей и у 57,1 % отцов. Высокой была частота встречаемости НСДСТ у родственников III степени родства, причем у бабушек и дедушек она составила 60,9 %, у братьев и сестер родителей – 67,7 %.

При определении конкретного варианта фенотипа у детей оказалось, что марфаноподобный фенотип верифицирован в 25 (41 %) наблюдениях, элерсоподобный – в 8 (13,1 %), неклассифицируемый фенотип – в 28 (45,9 %) случаях. Среди родственников детей с НСДСТ марфаноподобный фенотип выявлен в 21 (6,8 %) случае, пограничный пролапс митрального клапана – в 123 (39,9 %), элерсоподобный фенотип – в 29 (9,4 %), доброкачественная ГМС – в 67 (21,7 %) и неклассифицируемый фенотип – в 68 (22,1 %) случаях.

При анализе характера и частоты фенотипических признаков НСДСТ, обнаруживаемых при внешнем осмотре у детей и их родителей, установлено, что достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлены такие стигмы дизэмбриогенеза, как гипертелоризм глаз, эпикант ( $p < 0,05$ ), высокое небо, III тип мочки уха ( $p < 0,01$ ), воронкообразная грудная клетка, гипертелоризм сосков ( $p < 0,05$ ), крыловидные лопатки ( $p < 0,01$ ), «сандалиевидная щель» стопы ( $p < 0,05$ ), миопия средней и высокой степени ( $p < 0,01$ ), несоразмерность I и II пальцев стопы ( $p < 0,05$ ), синдром гипермобильности суставов (СГС) ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, фенотипическое обследование родственников трех поколений пробанда с НСДСТ позволило в подавляющем большинстве случаев установить сходный характер соединительнотканной дисплазии. Большая частота встречаемости внешних «мезенхимальных» знаков, возможно, объясняется накоплением генетического материала в поколениях.

Все дети и 87 % родственников I, II степени родства имели ту или иную хроническую соматическую патологию. Анализ структуры заболеваемости в семьях обследованных детей с НСДСТ позволил

выявить высокую гетерогенность патологии. При изучении уровня заболеваемости у 85 детей (61 пробанд и 24 сибса) выявлено 35 нозологических единиц.

Нарушения здоровья детей отличались полиморбидностью: на одного ребенка в среднем приходилось 3,6 хронического заболевания, причем с возрастом уровень заболеваемости повышался. В структуре выявленной патологии отмечена высокая частота в сравнении с группой контроля болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани – 81,1 % ( $p < 0,01$ ). Патология нервной системы выявлена у 68,2 % ( $p < 0,01$ ), патология желудочно-кишечного тракта – у 61,3 % ( $p < 0,05$ ) (рис.).

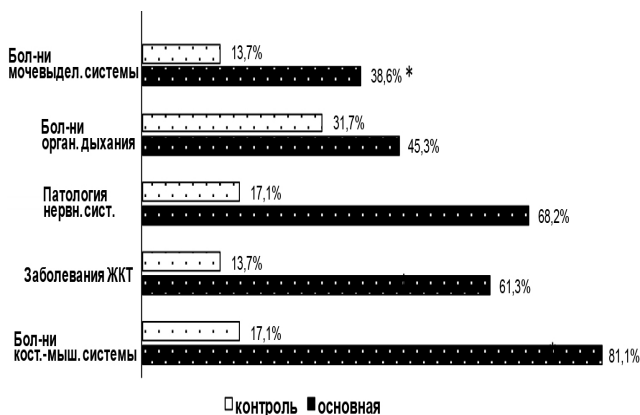


Рис. Структура соматической патологии у детей с НСДСТ, %  
 \*  $p < 0,05$ , достоверность в сравнении с контролем

Патология костно-мышечной системы и соединительной ткани у детей с НСДСТ была представлена в основном юношеским остеохондрозом (4,7 %), сколиозом (11,7 %), плоскостопием, плоско-вальгусными стопами (15,3 %) ( $p < 0,05$ ). Нарушения осанки отмечались у 30,5 %, нестабильность шейного отдела позвоночника (ШОП) – 11,8 % детей, что в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. У 57,6 % детей с заболеваниями нервной системы диагностирована нейроциркуляторная дисфункция.

При УЗИ органов желудочно-кишечного тракта у 37,7 % детей с НСДСТ выявлены: деформация жёлчного пузыря (29,0 %), добавочные доли селезёнки (3,5 %), увеличение экзогенности поджелудочной железы и стенки жёлчного пузыря, дисхолия, гипотония жёлчного пузыря – по 2,9 %, прочие изменения – в 7,9 % случаев. УЗИ почек у 21,1 % детей с НСДСТ позволило выявить гиперподвижность почек (6,1 %), пиелозктазии (5,2 %), удвоение чашечно-лоханочной системы и нефроптоз (3,5 %), гидронефроз (2,6 %), другие изменения (7,0 %).

Патология, ассоциированная с маркерами дисплазии соединительной ткани, встречалась в 78,6 % семей. Наиболее часто регистрировалось варикозное расширение вен, геморрой, грыжи, плоскостопие, ранний остеохондроз ( $p < 0,05$ ). Примерно с одинаковой частотой среди родственников II сте-

пени родства встречались заболевания костно-мышечной системы, патологии почек, мочевыводящих путей – 54,8; 53,4 и 18,3 % соответственно.

У родственников III степени родства (тети, дяди пробанда) чаще встречались заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (67,7 %), а среди них нарушения осанки (25,8 %), нестабильность ШОП и сколиоз (по 12,9 %), плоскостопие (9,6 %) ( $p < 0,05$ ).

При определении концентрации аутоантител к коллагену всех типов (табл. 2) как у детей, так и их родителей с признаками синдрома дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТС) выявлена тенденция к их увеличению.

Таблица 2  
 Аутоантитела к коллагенам I, II, III, IV, V типов

Обследуемая группа	Содержание ААТ к коллагену (мкг/мл)				
	I типа	II типа	III типа	IV типа	V типа
Родители детей с СДСТС	6,4±0,3*	4,2±0,2*	6,8±0,5	2,3±0,2	10,5±0,9
Контрольная группа	3,1±0,3	2,2±0,4	6,3±0,3	2,2±0,2	9,9±0,6

\*  $p < 0,05$ .

Однако достоверно более высокие показатели в сравнении со здоровыми детьми нами определены для ААТ к коллагенам I (31,1 %) и II типов (27,9 %) ( $p < 0,05$ ). Уровень аутоантител в сыворотке крови у родителей детей с НСДСТ позволил установить более высокие средние показатели по сравнению с контрольной группой родителей.

Сопоставление данных уровня аутоантител к коллагену пяти типов в паре родители – дети с НСДСТ позволило выявить увеличение показателей у родителей ко всем типам, что указывает на более выраженные изменения в метаболизме соединительной ткани у этой категории обследованных.

**Заключение.** Фенотипическое обследование родственников детей с НСДСТ позволило установить у них высокую частоту встречаемости признаков поражения соединительной ткани. Наиболее часто встречающимся фенотипом у детей установлен марфаноподобный, среди родственников детей с НСДСТ – пограничный пролапс митрального клапана. Клинико-генеалогический анализ структуры соматической патологии в семьях таких детей выявил тесную корреляционную связь хронической патологии у родственников и пробанда, что, возможно, указывает на накопление генетического материала в семьях. Повышенный уровень аутоантител к коллагенам у детей и их родителей как маркер НСДСТ, вероятно, лежит в основе наследственной предрасположенности к формированию соединительнотканых нарушений у последующего поколения. Полученные результаты важны для разработки индивидуальных программ профилактики возможных осложнений при НСДСТ у детей.

**Литература**

1. Арсентьев, В. Г. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганых нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики / В. Г. Арсентьев, Н. П. Шабалов // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. 59–65.
2. Гнусаев, С. Ф. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / С. Ф. Гнусаев // Педиатрия.

Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 13–18.

3. Демин, В. Ф. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста / В. Ф. Демин, С. О. Ключников, М. А. Ключникова // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 50–56.
4. Загрубина, А. Н. Мониторинг чувствительности возбудителей инфекций мочевой системы у детей пер-

- вых пяти лет жизни г. Ставрополя / А. Н. Загрубина, А. С. Калмыкова, В. Н. Муравьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 1 (25). – С. 29–32.
5. Земцовский, Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани / Э. В. Земцовский // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 5–9.
6. Иванова, И. И. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Н. Ю. Коваль // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 4. – С. 32.
7. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб.: ЭЛБИ, 2009. – 714 с.
8. Калмыкова, А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей / А. С. Калмыкова, Н. В. Ткачева, Н. А. Федько. – Ставрополь : ГОУ ВПО «СтГМА», 2009. – 318 с.
9. Козлова, С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова. – М., 1996. – 410 с.
10. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения (Проект Российских рекомендаций) Т. И. Кадурина, С. Ф. Гнусаев, Л. Н. Аббакумова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 5–35.
11. Нечаева, Г. И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева // Дисплазия соединительной ткани. – 2008. – № 1. – С. 10–13.
12. Яковлев, В. М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Глотов, А. В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
13. Killilea, D. W. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies / D. W. Killilea, J. A. M. Maier // Magnesium Research. – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 77–82.
14. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study / C. Coudray, C. Feillet-Coudray, M. Rambeau [et al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 73–81.

## References

1. Arsenteyev V. G., Shabalov N. P. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* – *Questions Practical Pediatrics.* 2011;6(5):59-65.
2. Gnusayev S. F. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* – *Pediatrics. Journal of them G. N. Speransky.* 2013;92(4):13-18.
3. Demin V. F., Klyuchnikov S. O., Klyuchnikova M. A. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* – *Questions of contemporary pediatrics.* 2005;4(1):50-56.
4. Zagrubina A. N., Kalmykova A. S., Muravyeva V. N. *Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2012;1(25):29-32.
5. Zemtsovsky E. V. *Displaziya soyedinitelnoy tkani.* – *Connective tissue dysplasia.* 2008;1:5-9.
6. Ivanova I. I., Gnusayev S. F., Koval N. Yu. *Rossysky pediatrichesky zhurnal.* – *Russian Journal of Pediatrics.* 2014;4:32.
7. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. *Displaziya soyedinitelnoy tkani: rukovodstvo dlya vrachey.* SPb.: «ELBI»; 2009. 714 p.
8. Kalmykova A. S., Tkacheva N. V., Fedko N. A. *Sindrom displazii soyedinitelnoy tkani u detey.* Stavropol: «GOU VPO «StGMA»; 2009. 318 p.
9. Kozlova S. I. *Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoye konsultirovaniye.* M.; 1996. 410 p.
10. *Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soyedinitelnoy tkani u detey algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya (Proyekt Rossyskikh rekomendatsy)* T. I. Kadurina, S. F. Gnusayev, L. N. Abbakumova [i dr.]. – *Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2015;10(1):5-35.
11. Nechayeva G. I. *Displaziya soyedinitelnoy tkani.* – *Connective tissue dysplasia.* 2008;1:10-13.
12. Yakovlev V. M., Glotov A. V., Yagoda A. V. *Immunopatologicheskiye sindromy pri nasledstvennoy displazii soyedinitelnoy tkani.* Stavropol; 2005. 234 p.
13. Killilea D. W., Maier J. A. M. *Magnesium Research.* 2008;21(2):77-82.
14. Coudray C., Feillet-Coudray C., Rambeau M., Tresol J. C., Gueux E., Mazur A., Rayssiguier Y. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2006;20(2):73-81.

## Сведения об авторах:

Калмыкова Ангелина Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)352970; e-mail: kangeline@mail.ru

Федько Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии; тел.: (8652)358188

Зарытовская Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)232107

Калмыкова Виктория Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)232107