

УДК: 616.72-007.248: 616-007.17

Алексенко Е.Ю.

## ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СИМПТОМОКОМПЛЕКС ДИСПАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г.Чита

*Цель работы - провести оценку распространенности фенотипических признаков дисплазий соединительной ткани при остеоартрозе. Обследовано 159 пациентов с первичным остеоартрозом в возрасте от 30 до 55 лет, группа контроля состояла из 27 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту. При анализе фенотипических признаков применялся количественный подход. Определена высокая частота встречаемости фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани у больных остеоартрозом. Установлена взаимосвязь между возрастом возникновения заболевания, количеством пораженных суставов и количеством фенотипических признаков.*

*Ключевые слова: дисплазии соединительной ткани, остеоартроз*

Aleksenko E. Yu

## PHENOTYPIC SYMPTOM COMPLEX OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOARTHRITIS

*The aim of the research was to assess the prevalence of phenotypic signs of connective tissue dysplasia in patients with osteoarthritis. 159 patients with primary osteoarthritis at the age of 30 to 55 years and 27 healthy subjects matched for age were examined. To analyze phenotypic signs the quantitative approach was used. High frequency of phenotypic markers of connective tissue dysplasia was revealed in patients with osteoarthritis. The relationship between the onset of the disease, the number of affected joints and the prevalence of phenotypic signs was determined.*

*Key words: connective tissue dysplasia, osteoarthritis*

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) - наследственные нарушения соединительной ткани мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на базе общности внешних и/или внутренних признаков, которые характеризуются многообразием клинических проявлений [6]. Полиморфизм признаков дисплазии связывают со снижением прочности соединительно-тканых структур вследствие уменьшения содержания или неполноценностью отдельных видов коллагена [2, 3, 4]. ДСТ могут служить основой ряда патологических состояний или оказывать негативное влияние на течение различных заболеваний [1, 2]. В настоящее время остеоартроз коленных и тазобедренных суставов, носящий семейный характер, рассматривается как следст-

вие шести различных типов множественной эпифазарной дисплазии, обусловленных мутациями в генах мажорного хрящевого коллагена II типа, одного из ферментов биосинтеза протеогликанов и хрящевого тромбоспондина [3]. Сложность диагностики ДСТ определяет ведущую роль клинических критериев в постановке диагноза [8]. Однако частота встречаемости и характеристика диспластических признаков у больных остеоартрозом остаются недостаточно изученными.

**Цель исследования.** Оценить распространенность фенотипов ДСТ у больных остеоартрозом и установить взаимосвязи с клиническими особенностями суставного заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 159 человек с первичным остеоартрозом (ПОА) (51 мужчина и 108

женщин) в возрасте от 30 до 55 лет, давших информированное согласие на обследование. Из них 112 человек (70,4%) были лицами моложе 45 лет. У всех пациентов наблюдалась генерализованная форма ПОО. Каждая клиническая ситуация была тщательно проанализирована для исключения возможности вторичного происхождения остеоартроза [5]. Диагноз сопутствующей артериальной гипертензии был установлен

у 78 из 159 больных, что составляет 49,1%. Клиническая характеристика больных ПОО представлена в таблице 1. Группу контроля составили 27 практически здоровых человек с нормальным АД, не имеющих заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. Средний возраст их составлял  $41,9 \pm 6,8$ , соотношение мужчин и женщин было 1 : 2.

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных первичным ПОО

Признак	1-я группа больные ПОО (n=81)	2-я группа больные ПОО и АГ (n=78)	Уровень статистической значимости
Возраст, годы	$41,8 \pm 6,1$	$43,6 \pm 8,1$	$p=0,7\#$
Мужской пол, n % Женский пол, n %	27 (33,3) 54 (66,7)	27 (34,6) 51 (65,4)	$p=0,7^*$ $p=0,7^*$
Длительность ОА, годы	$4,3 \pm 3,9$	$6,6 \pm 4,8$	$p=0,004\#$
Стадия ОА (по J. Kellgren), n %: I стадия II стадия III стадия	30 (37) 41 (50,7) 10 (12,3)	3 (3,8) 65 (83,4) 10 (12,8)	$p=0,0001^*$ $p=0,00001^*$ $p=0,6^*$
ВАШ, мм	$48,9 \pm 14,1$	$57,3 \pm 13,2$	$p=0,054\#$
Количество пораженных суставов	$8,2 \pm 2,7$	$8,8 \pm 3,1$	$p=0,34\#$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$24,6 \pm 4,2$	$27,9 \pm 3,4$	$p=0,046$
САД, мм. рт. ст.	$116,2 \pm 8,2$	$146,4 \pm 12,7$	$p=0,000001\#$
ДАД, мм. рт. ст.	$74,5 \pm 7,2$	$91,8 \pm 12,7$	$p=0,00001\#$

# - t-тест критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ), \* - критерий  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Диагностику ДСТ проводили с учетом Национальных клинических рекомендаций "Наследственные нарушения соединительной ткани" 2009 года [6]. Для выявления маркеров ДСТ на первом этапе проводили комплексное клиническое обследование, включающее расспрос, генеалогический анамнез, изучение данных амбулаторных карт, общий осмотр и осмотр по областям по схеме Боне, физикальное обследование и выделение ведущих клинических синдромов. Также обследуемым проводились ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование артериального давления, УЗИ абдоминальное и почек, рентгенографию пищевода и желудка, фиброэзофагогастроуденоскопию. При обследо-

вании больных ОА был использован количественный подход к диагностике [2, 6, 7]. Особое внимание уделялось костным признакам, обладающим наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики ДСТ. Молекулярно-генетические исследования структуры коллагена пациентам не проводились, вследствие этого диспластические проявления расценивались как недифференцируемые дисплазии соединительной ткани.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1 (StatSoft). Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное

отклонение (SD). При нормальном распределении количественного признака статистическая значимость различий оценивалась с использованием t - критерия Стьюдента. При сравнении частот бинарного признака использовался критерий  $\chi^2$ , при анализе малых частот вводилась поправка Йетса на непрерывность. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Наряду с этим, был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Все обследуемые имели фенотипические признаки дисэмбриогенеза. Количество фенов колебалось от 2 до 11 у каждого пациента. Установлено, что у больных ПОА независимо от наличия сопутствующей АГ диспластические синдромы и фенотипы встречаются чаще, чем у лиц контрольной группы (86,2% против 51,8%,  $p=0,0001$ ). Распределение синдромов и фенотипов ДСТ у обследуемых представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Наличие диспластических синдромов и фенотипов у обследуемых больных (количество, %)**

№ п/п	Фенотип	1-я группа больные ПОА (n=81)	2-я группа больные ПОА и АГ (n=78)	Группа Контроля (n=27)
1	Неклассифицируемый фенотип	30 (37,1)*	30 (38,5)*	2 (7,4)
2	Повышенная диспластическая стигмация	21 (25,9)	22 (28,2)	7 (25,9)
3	Преимущественно висцеральная диспластическая стигмация	8 (9,9)	14 (17,9)	4 (14,8)
4	Синдром гипермобильности суставов	10 (12,3)**	2 (2,6)	1 (3,7)
	Всего:	69 (85,2)*	68 (87,2)*	14 (51,8)

Критерий  $\chi^2$ , \* - различия между 1-й, 2-й группой и группой контроля, \*\* - различия между 1-ой и 2-й группой ( $p < 0,05$ )

Неклассифицируемый фенотип встречается в пять раз чаще у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с контролем. У больных 1-й группы среднее количество признаков ДСТ при этом фенотипе составляло  $7,2 \pm 1,3$ , во 2-й группе -  $7,9 \pm 1,1$  ( $p=0,7$ ). Синдром гипермобильности суставов встречался преимущественно у больных с изолированным ОА по сравнению с другими группами обследуемых.

Симптомокомплекс костно-суставных маркеров дисплазии определялся у всех пациентов с ПОА. Кожные проявления имелись у 59,7% пациентов. Наиболее распространенные признаки ДСТ среди обследуемых представлены в таблице 3.

Такие признаки ДСТ, как продольное и поперечное плоскостопие, сколиотическая деформация позвоночника, hallus valgus,

деформация грудной клетки, spina bifidum чаще других проявлений обнаруживались у пациентов с ОА. По данным анамнеза и амбулаторным картам установлено, что сколиотическая деформация позвоночника у 88,6% (39 человек) и плоскостопие у 78,6% (44 пациента) были диагностированы в возрасте до 18 лет. Среди кожных фенов наиболее распространенными были стрии на коже спины, грудной клетки, бедер, повышенная растяжимость кожи и множественные пигментные пятна. 18,5% обследуемых в первой группе и 17,9% во 2-й группе в прошлом перенесли оперативное лечение по поводу паховых и бедренных грыж.

Распространенность диспластических висцеральных признаков у больных ПОА представлена на таблице 4. Из висцеральных проявлений ДСТ в группе с

преимущественно висцеральной диспластической стигмацией чаще других диагностировались малые аномалии сердца: аномально расположенные хорды левого желудочка, пролапс митрального клапана. Оцени-

вая клинические проявления ДСТ на полиорганном уровне у пациентов с ПОА, не установлено статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

**Частота фенотипических признаков ДСТ у больных ПОА (количество, %)**

№ п/п	Признак	1-я группа больные ПОА (n=81)	2-я группа больные ПОА и АГ (n=78)	Группа контроля (n=27)
1	продольное плоскостопие I и II степеней	30 (37)*	26 (33,3)*	3 (11,1)
2	сколиотическая деформация позвоночника	28 (34,6)*	16 (20,5)	2 (7,4)
3	hallus valgus	26 (32,1)	19 (24,4)	3 (11,1)
4	поперечное плоскостопие	17 (21)	14 (17,9)	3(11,1)
5	долихостеномелия	14 (17,3)	13 (16,6)	4 (14,8)
6	воронкообразная деформация грудной клетки I степени	9 (11,1)*	11 (14,1)*	-
7	килевидная деформация грудной клетки		8 (10,3)	2 (7,4)
8	гипермобильность суставов и склонность к вывихам и подвывихам	10 (12,3)	2(5,8)	1 (3,7)
9	spina bifida	12 (14,8)	6 (7,7)	1 (3,7)
10	"сандалиевидная" стопа	11 (13,5)	16 (20,5)	2(7,4)
11	О-образные ноги	6 (7,4)	10 (12,8)	2 (7,4)
12	симптомом "большого пальца и/или симптом запястья"	13 (16)	12 (15,4)	3 (11,1)
13	повышенная растяжимость кожи	17 (21)	14 (17,9)	2 (7,4)
14	множественные пигментные пятна	19 (23,5)	16 (20,5)	3 (11,1) *
15	стрии на коже спины, грудной клетки, бедер	21 (25,9)	17 (21,8)	2 (7,4)
16	гиперпигментация кожи над остистыми отростками	12 (14,8)	9 (11,5)	3 (11,1)
17	гемангиомы	9 (11,1)	10 (12,8)	2 (7,4)
18	паховые и бедренные грыжи в анамнезе	15 (18,5)	14 (17,9)	2 (7,4)

Критерий  $\chi^2$ , \* - различия между 1-й, 2-й группой и группой контроля, ( $p < 0,05$ )

Установлена обратная корреляционная связь (Спирмена  $R = -0,63$ , при  $p = 0,042$ ) между количеством костно-скелетных признаков дисплазии и возрастом, в котором появились первые симптомы ПОА. Прямая корреляционная связь (Спирмена  $R = 0,23$ , при  $p = 0,039$ ) выявлена между числом пораженных суставов и количеством внешних фенотипических признаков. Представленные фенотипические признаки

имеют диагностическую ценность, так как могут рассматриваться как аномалии, в основе которых лежит распространенный дефект соединительной ткани. На основании этих данных можно предположить, что ДСТ служит фоном для возникновения ассоциированных заболеваний, в частности для развития и прогрессирования ОА в молодом возрасте.

Таблица 4

## Диспластические висцеральные проявления у больных ОА (количество, %)

№ п/п	Признак	1-я группа больные ПОА (n=81)	2-я группа больные ПОА и АГ (n=78)	Группа контроля (n=27)
1	пролапс митрального клапана I и II степени	7 (8,6)	11 (14,1)	3 (11,1)
2	аномально расположенные хорды левого желудочка	7 (8,6)	15 (19,2)	2 (7,4)
3	нефронтоз и/или удвоение почек	6 (7,4)	10 (12,8)	2 (7,4)
4	перегиб желчного пузыря, S-образный желчный пузырь	5 (6,2)	7 (9)	3 (11,1)
5	геморрой	4 (4,9)	8 (10,3)	2 (7,4)
6	астигматизм	6 (7,4)	6 (7,7)	2 (7,4)
7	дивертикулы пищевода	3 (3,2)	4 (5,1)	2 (7,4)

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности маркеров ДСТ у пациентов с ПОА, у трети обследуемых определен неклассифицируемый фенотип. Установлена взаимосвязь между возрастом возникновения заболевания, числом пораженных суставов и количеством фенотипических признаков. На основании этих данных можно предположить, что ДСТ служит фоном для возникновения ассоциированных заболеваний, в частности для развития и прогрессирования ПОА в молодом возрасте. При проведении терапии больным ПОА в случае выявления неклассифицируемого фенотипа ДСТ следует помнить, что длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов может привести к большему числу осложнений, учитывая неполноценность соединительнотканых структур.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гипермобильность суставов: влияние избыточных физических нагрузок на формирование болевого синдрома / И.А. Викторова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - №2. - С. 105-107.
2. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции / Э.В. Земцовский // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - №2. - С. 8-14.
3. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. - СПб : ЭЛБИ-СПб, 2009. - С. 295-299.
4. Кадурина Т.И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. - 2007. - № 5, приложение. - С. 2-5.
5. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 288 с.
6. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. - М.: Силицея-Полиграф, 2009. - С. 222-291.
7. Нечаева Г.И. Диагностика дисплазий соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.Ю. Калинина // Российский семейный врач. - 2004. - №2. - С. 47-54.
8. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова [и др.] // Клиническая медицина. - 2003. - №8. - С. 42-48.