

Горбунова В.Н., Кадурина Т.И., Белоног О.Л., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ЧАСТЬ II

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
Восстановительный центр детской ортопедии и травматологии СПбГУЗ;
ФГУ «ВПО Военно-медицинская академия», Санкт-Петербург

Gorbunova V.N., Kadurina T.I., Belonog O.L., Arsenyev V.G., Shabalov N.P.

HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE VIOLATIONS IN CHILDREN'S ORTHOPAEDIC PRACTICE

Резюме

Обзор посвящен наследственным нарушениям соединительной ткани (ННСТ), встречающимся в детской ортопедической практике. Представлена клиническая характеристика основных классов ННСТ. Предпринята попытка биохимической систематизации наследственных скелетных дисплазий, обусловленных генетическими дефектами белков внеклеточного матрикса, ферментов их биосинтеза, а также основных регуляторов морфогенеза соединительной ткани, таких как трансформирующие и фибробластные факторы роста, их рецепторы и антагонисты, а также транскрипционные факторы. Проведено сопоставление этой классификации с Международной номенклатурой наследственных скелетных дисплазий, основанной главным образом на рентгенологических данных.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, детская ортопедическая практика, наследственные скелетные дисплазии.

Abstract

The review is dealing with hereditary connective tissue disorders in children's orthopaedic practice. It provides a clinical characteristic of its main classes. Review also includes an attempt of biochemical systematization of the types of hereditary skeletal dysplasia caused by genetic defects of extracellular matrix proteins, enzymes taking part in their biosynthesis, and the main regulators of connective tissue morphogenesis, such as transforming growth factors and fibroblast growth factors, their receptors and antagonists as well as transcription factors. This classification is compared to the International Nomenclature of Skeletal Dysplasia which is mainly based on radiological data.

Key words: hereditary connective tissue disorders, children's orthopaedic practice, hereditary skeletal dysplasia.

Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся остеохондродисплазиями, дизостозами, синостозами и гиперостозами

Около 15% ННСТ относятся к классу остеохондродисплазий. В табл. 1 представлены 34 нозологические формы наследственных остеохондродисплазий, развитие которых обусловлено присутствием мутаций в 16 генах. Эти гены кодируют хрящевые и морфогенетические белки, относящиеся к 6 различным биохимическим семействам: хрящевые коллагены и протеоглики, ферменты биосинтеза гликозаминогликанов (ГАГ), структурные белки хрящевой ткани, морфогенетические белки, включая рецепторы факторов роста и транскрипционные факторы.

Представим результаты систематизации наследственных скелетных дисплазий на основе вовлеченности в поражение отдельных элементов скелета. Подчеркнем, что генерализованное поражение скелета является ведущим клиническим проявлением всех остеохондродисплазий.

Позвоночник, грудина, ребра. Нарушение осанки в виде сколиоза, кифоза, кифосколиоза, патологического лордоза, деформации позвоночника и грудной клетки сопровождают большинство наследственных форм остеохондродисплазий, синдрома Элерса-Данло, несовершенного остеогенеза, марфаноидного скелетного синдрома, синдрома Билса, черепно-ключичной дисплазии, связанной с мутациями в гене остеобластного транскрипционного фактора 2. Грыжи Шморля, остеофиты грудопоясничной области, остео-

Таблица 1. Наследственные остеохондродисплазии

Нозологическая форма, OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Спондилоэпифизарная дисплазия, врожденная; 183900	Врожденное укорочение туловища, платиспондилия, расширение эпифизов, <i>coxa vara</i> , задержка костного возраста, расщелина нёба, патология органа зрения	COL2A1 (12q13.11–q13.2), коллаген II типа, мажорный хрящевой коллаген
Спондилоэпиметафизарная дисплазия Струдвика (Strudwick); 184250	Тяжелый нанизм, укорочение туловища, расширение эпифизов, метафизов, сколиоз, килевидная деформация грудины, расщелина нёба, патология сетчатки	
Спондилопериферическая дисплазия; 271700	Спондилоэпифизарная дисплазия, платиспондилия, дистальный дизостоз, нанизм, косолапость, брахидактилия, гипоплазия средней части лица, миопия, тугоухость	
Платиспондилическая скелетная дисплазия, тип Торранца (Torranca); 151210	Нанизм, микромелия, брахидактилия, узкая грудная клетка, платиспондилия, короткие и широкие кости таза, макроцефалия, мышечная гипотония, арефлексия, ранняя гибель	
Ахондрогенез, тип II, или тип Лангера–Салдино (Langer–Saldino), гипохондрогенез; 200610	Резкое укорочение туловища, микромелия, водянка живота нарушение оссификации костей, макроцефалия, внутриутробная гибель плода	
Дисплазия Книста, (Kniest) метатропная карликовость, тип II; 156550	Выраженный нанизм, короткое туловище, тугоподвижность суставов, расширение и остеопороз метафизов, миопия, плоское лицо, макроцефалия, патология органа зрения	
Множественная эпифизарная дисплазия, с миопией и кондуктивной тугоухостью; 132450	Нанизм, расширение эпифизов, миопия, кондуктивная тугоухость	
Метафизарная хондродисплазия Шмида (Schmid), 156500	Метафизарный дизостоз, искривление конечностей, <i>coxa vara</i>	COL10A1 (6q21–q22.3), коллаген X типа, минорный хрящевой коллаген
Спондилометафизарная дисплазия, японский тип	Платиспондилия, укорочение туловища, расширение метафизов	
Отоспондиломегаэпифизарная дисплазия, аутосомно-рецессивная; 215150	Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, эпифизарная дисплазия с длинными эпифизами, платиспондилия, хронические остеоартриты, лицевые дисморфии	COL11A2 (6p21.3), коллаген XI типа, минорный хрящевой коллаген
Отоспондиломегаэпифизарная дисплазия, синдром Вейсенбаха–Цвеймюллера (Weissenbacher–Zweymuller); 277610	Сенсоневральная тугоухость, гантелеобразная конфигурация бедер, большие размеры эпифизов, практически нормальный рост, курносый нос с вывернутыми ноздрями, расщелина нёба, микрогения, глоссоптоз	
Спондилоэпифизарная дисплазия Кимберли (Kimberley); 608361	Укорочение туловища и конечностей в сочетании с ранней артропатией	AGC1 (15q26.1), агрекан, хрящевой протеогликан
Синдром Шварца–Джампеля (Schwartz–Jampel), тип I; 255800	Миотоническая миопатия, хондродистрофия, нанизм, глазные и лицевые дисморфии	HSPG2 (1p36.1), перлекан, хрящевой протеогликан

Продолжение Таблицы 1

Диссегментальная дисплазия Сильвермана–Хандмакера (Silverman–Handmaker); 224410	Летальная форма неонатальной карликовости с диспропорциональным укорочением конечностей	
Спондилоэпиметафизарная дисплазия пакистанского типа	Врожденная эпифизарная дисплазия с мягкими метафизарными аномалиями, диспропорционально увеличивающимися в постнатальный период	PAPSS2 (10q22–q24), фермент сульфатирования ГАГ
Спондилоэпифизарная дисплазия, тип Омани (Omani); 608637	Тяжелый прогрессирующий кифосколиоз, вальгусная деформация коленных и локтевых суставов, метаболическая артропатия, ризомелический нанизм, умеренная брахидактилия, камптодактилия, микродонтия	CHST3 (10q21.1), углеводная сульфотрансфераза 3; фермент сульфатирования ГАГ
Диастрофическая дисплазия; 222600	Тяжелый сколиоз, двусторонняя врожденная деформация кистей и стоп, утолщение ушных раковин, преждевременная кальцификация хрящей, расщелина твердого неба	SLC26A2 (5q32–q33.1), транспортер серы
Ателостеогенез II типа; 256050	Выраженное укорочение туловища с рождения, маленькая грудная клетка, сколиоз, косолапость, вальгусная установка больших пальцев кистей и стоп, расщелина неба	
Ахондрогенез IB; 600972	Укорочение туловища, микромелия, истончение и множественные переломы ребер, водянка живота, внутриутробная или неонатальная гибель плода	
Хондродисплазия точечная брахителефалангеальная, X-сцепленная; 302950	Гипоплазия дистальных фаланг, лицевые аномалии, катаракта, задержка умственного развития	ARSE (Xp22.3), арилсульфатаза E
Псевдоахондроплазия, аутосомно-доминантная; 177170	Нанизм за счёт укорочения длинных трубчатых костей, расширение метафизов, дисплазия эпифизов, задержка костного возраста, брахидактилия, варусная или вальгусная установка коленных суставов	COMP (19p13.1), хрящевой олигомерный матриксный белок; хрящевой тромбоспондин
Эпифизарная дисплазия, множественная, тип I, тип Файрбанка (Fairbank), тип Риббинга (Ribbing)	Энхондральный дизостоз, микроэпифизарная дисплазия, брахидактилия	
Акрomezомелическая хондродисплазия Хантера–Томпсона (Hunter–Thompson), аутосомно-рецессивная; 201250	Выраженный нанизм, укорочение длинных трубчатых, метакарпальных, метатарзальных костей и фаланг пальцев, деформация и дислокация кзади головки radiusa	CDMP1 (20q11.2), производный фактор роста и дифференцировки 5; хрящевой морфогенетический белок
Хондродисплазия Греббе (Grebe), аутосомно-доминантная; 200700	Укорочение и деформация всех конечностей, синостоз карпальных, тарзальных костей, отсутствие проксимальных и средних фаланг	
Акрomezомелическая хондродисплазия с аномалиями гениталий, аутосомно-рецессивная; 609441	Акрomezомелия, различные аномалии гениталий	BMPR1B (4q23–q24), рецептор IB костных морфогенетических белков
Остеоглофоническая дисплазия, аутосомно-доминантная; 166250	Ризомелический нанизм, лицевые аномалии, фиброзная дисплазия, спондилоэпиметафизарная дисплазия с укорочением шеи, больших пальцев кистей, брахидактилией	FGFR1 (8p11.2–p11.1), рецептор I фибробластных факторов роста

Окончание Таблицы 1

Ахондроплазия; 100800	Удлиненное узкое туловище, ризомелический нанизм, укорочение проксимальных отделов конечностей, макроцефалия, нависающий лоб, гипоплазия средней части лица, пальцы рук по типу трезубца, гипермобильность суставов, особенно коленных, затруднение разгибания и ротации локтевых суставов, поясничный гиперлордоз, умеренная мышечная гипотония, задержка моторного развития	FGFR3 (4p16.3), рецептор 3 фибробластных факторов роста
Гипохондроплазия; 146000	Низкий рост за счёт укорочения конечностей, нормальные размеры головы, широкая грудная клетка, плоская выступающая грудина, широкие кисти и стопы, ограничение движений в тазобедренном и локтевом суставах, варусное искривление голеней	
Скелетная дисплазия с темным акантозом	Тяжелая ахондроплазия с задержкой умственного развития, гиперкератозом и гиперпигментацией кожи	
Танатоформная дисплазия, тип I; 187600	Карликовость за счет укорочения конечностей при нормальной длине туловища, микромелия, короткие ребра, широкие и короткие кости таза, летальный исход в неонатальном периоде	
Танатоформная дисплазия, тип II; 187601	Клевероподобный череп и танатоформная карликовость	
Скелетная дисплазия Сан Диего (San Diego); 270230	Платиспондилическая летальная скелетная дисплазия	
Кампомелическая дисплазия, аутосомно-доминантная; 114290	Врожденные искривления длинных трубчатых костей, нанизм, у трети мужчин – обратная реверсия пола	SOX9 (17q24.3–q25.1), транскрипционный фактор Sox9
Акрокапитофеморальная дисплазия, аутосомно-рецессивная; 607778	Конусовидные эпифизы верхних конечностей и бедер	ИНН (2q33–q35), транскрипционный фактор Ihh

хондроз наблюдаются при множественной эпифизарной дисплазии I–III типов обусловленных мутациями в генах различных α -субъединиц хрящевого коллагена IX типа [1–3]. Полиморфные аллели генов коллагена IX типа также являются генетическими факторами риска болезни межпозвоночных дисков, которая проявляется дегенеративными изменениями и уплощением тел позвонков, множественными остеофитами и межпозвоночными грыжами поясничного отдела [4].

Конечности. Деформация и дисплазия конечностей входят в структуру практически всех наследственных остеохондродисплазий. Кроме того, подобные клинические проявления характерны для диафизарной дисплазии Камурати–Энгельманна, склеростеоза и аллельного ему варианта генерализованного кортикального гиперостоза ван Бучема, обусловленного мутациями в гене склеростина – одного из антагонистов TGF β -подобных костных морфогенетических белков. К деформациям конечностей приводят

дефекты транскрипционных факторов Pax3, Sox9 и HoxA13, ассоциированные соответственно с развитием синдрома Ваарденбурга III типа (аллельный вариант – черепно-лицевой синдром с глухотой и дефектами рук), кампомелической дисплазии и синдрома аномалии кистей, стоп и гениталий.

Кисти и стопы. Дефекты кистей и стоп входят в структуру очень многих наследственных скелетных дисплазий. При заболеваниях, обусловленных мутациями в генах хрящевых коллагенов и других структурных белков хрящевого матрикса, а также ферментов их биосинтеза, дефекты кистей и стоп часто проявляются в форме брахидактилии и более редко – камптодактилии. Мутации в генах морфогенетических белков в большей степени ассоциированы с синостозами запястных, предплюсневых, межфаланговых суставов, синдактилией и симфалангизмом. Причем для заболеваний, связанных с генетическими аномалиями рецепторов фибробластных

факторов роста, характерно сочетание синдактилии с краниосиностозами. Генетические нарушения в работе транскрипционных факторов могут приводить к широкому спектру деформаций кистей и стоп, включая брахидактилию, синдактилию, полидактилию и клинодактилию. Характерным клиническим проявлением марфаноидных заболеваний, обусловленных мутациями в генах фибриллинов и рецепторов трансформирующих факторов роста, является арахнодактилия. В структуру классического синдрома Элерса–Данло, обусловленного чаще всего дефектами коллагена V типа, нередко входят плоскостопие, варусная либо вальгусная деформация стопы.

Для всех остеохондродисплазий характерно генерализованное поражение скелета. Однако при разных заболеваниях может быть в разной степени выражена дисморфия отдельных компонентов скелета. Наряду с этим в патологический процесс могут быть вовлечены другие системы и органы. Степень поражения отдельных частей скелета в сочетании с дефектами других морфологических систем определяет особенности клинической картины, характеризующей каждую из представленных нозологических форм наследственных остеохондродисплазий. По данным ряда источников (см. ниже), нами составлена таблица 2, в которой представлена суммарная этиологическая характеристика этих заболеваний.

Принято считать, что 59% наследственных остеохондродисплазий обусловлены мутациями в генах хрящевых коллагенов – мажорного коллагена II типа [5–8], минорных коллагенов X и XI типов [8, 9], хрящевых протеогликанов [11–13] или ферментов их биосинтеза [14–16]. Остальные заболевания связаны с мутациями в генах структурных хрящевых белков [17, 18] и морфогенетических белков, чаще всего в генах рецепторов фибробластных факторов роста [19–22]. Для болезней, обусловленных дефектами хрящевых коллагенов, характерно генерализованное поражение костно-суставной системы, включающее наряду с задержкой роста деформацию конечностей, позвоночника, грудины, ребер, суставов, органов зрения и слуха, лицевые аномалии, абдоминальные грыжи. С другой стороны, врожденные дефекты кистей и стоп, различные варианты краниосиностозов, поражение внутренних органов чаще сопровождают варианты остеохондродисплазий, обусловленных мутациями в генах морфогенетических белков. При наследственных заболеваниях скелета, связанных с мутациями в генах хрящевых протеогликанов, структурных белков и ферментов биосинтеза гликозаминогликанов, наблюдается смешанный характер фенотипических проявлений патологии. Некоторые наследственные скелетные дисплазии обусловлены мутациями в генах транскрипционных факторов [23, 24].

Таблица 2. Этиологическая характеристика наследственных остеохондродисплазий

Остеохондродисплазии		Биохимическое семейство (число мутантных генов)					
основная локализация патологии	число (%)	хрящевые коллагены (3)	хрящевые протеогликаны (2)	ферменты биосинтеза ГАГ (4)	хрящевые структурные белки (2)	морфогенетические белки	
						рецепторы (3)	факторы транскрипции (2)
Число, % заболеваний с поражением определенной системы							
Генерализованная патология скелета	34 (100%)	11 (32%)	3 (9%)	6 (18%)	4 (12%)	8 (23%)	2 (6%)
Из них с признаками со стороны							
Длинных трубчатых костей	21 (62%)	11 (52%)	2 (9%)	0	3 (14%)	3 (14%)	2 (9%)
Позвоночника, грудины, ребер	22 (65%)	9 (41%)	3 (14%)	4 (18%)	0	4 (18%)	2 (9%)
Череп, лица	19 (56%)	7 (37%)	2 (10%)	3 (16%)	0	5 (26%)	2 (10%)
Кистей, стоп	17 (50%)	3 (18%)	0	5 (29%)	4 (23%)	4 (23%)	1 (6%)
Суставов	13 (38%)	6 (46%)	2 (15%)	2 (15%)	2 (15%)	1 (8%)	0

Дизостозы, синостозы, гиперостозы. При некоторых наследственных остеохондродисплазиях наряду с генерализованным поражением скелета могут наблюдаться четко выраженные аномалии развития отдельных костей или их комбинаций, то есть дизостозы. Так, периферический дизостоз, проявляющийся укорочением преимущественно дистальных отделов верхних и нижних конечностей, характерен, в частности, для спондилопериферической и платиспондиллической скелетных дисплазий. Спондилометафизарная дисплазия японского типа проявляется метафизарным дизостозом и укорочением туловища. При акромегомелической хондродисплазии Хантера–Томпсона наблюдается укорочение метакарпальных и метатарзальных костей и, особенно, фаланг пальцев. Гиперостоз и склероз диафизов длинных трубчатых костей лежит в основе развития диафизарной дисплазии Камурати–Энгельманна. Список подобных заболеваний может быть продолжен.

Однако значительно чаще различные формы дизостоза, синостоза и гиперостоза наблюдаются при ННСТ, обусловленных мутациями в генах морфо-

генетических белков (табл. 3). При этом различные формы множественного синостоза, склеростеоза и гиперостоза ассоциированы с мутациями в генах антагонистов TGF β -подобных костных морфогенетических белков – ноггина и склеростина [25–27], в то время как мутации в генах рецепторов фибробластных факторов роста приводят к развитию акроцефалосиндактилии и других форм краниосиностозов, часто сочетающихся со слиянием/укорочением/удлинением метакарпальных и метатарзальных фаланг кистей и стоп [28–32]. Некоторые формы краниосиностозов связаны с мутациями в генах транскрипционных факторов [33–35]. Мутации в гене остеобластного транскрипционного фактора 2, осуществляющего регуляцию экспрессии многих остеобластспецифических генов, приводят к клинике черепно-ключичной дисплазии [34]. Нарушение транскрипционного контроля часто сказывается также на развитии конечностей, в частности кистей и стоп, и многие наследственные формы брахидактилии, синдактилии и полидактилии обусловлены мутациями в генах транскрипционных факторов [37–40].

Таблица 3. Наследственные дизостозы, синостозы и гиперостозы, обусловленные мутациями в генах морфогенетических белков

Нозологическая форма; OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Склеростеоз; 269500	Генерализованный кортикальный гиперостоз в сочетании с синдактилией	SOST (17q12–q21), склеростин, антагонист Tgf β -подобных костных морфогенетических белков
Генерализованный кортикальный гиперостоз ван Бучема (van Busem); 607636	Остеосклероз костей черепа, челюстей, ключиц, ребер, диафизов длинных трубчатых костей, начинающийся в пубертатном периоде, иногда приводящий к нарушению зрения и слуха из-за сдавления нервов	LRP5 (11q13.4), рецептор липопротеинов низкой плотности 5
Симфалангизм проксимальный; 185800	Анкилоз всех проксимальных межфаланговых суставов, синостоз карпальных и тарзальных костей, более выраженные у женщин, иногда кондуктивная тугоухость из-за врожденного анкилоза стремечка	NOG (17q22), ноггин, антагонист Tgf β -подобных костных морфогенетических белков
Синдром множественного синостоза, I тип; 186500	Двусторонняя дисплазия и синостоз локтевых суставов, пальцев, запястья, кистей и стоп, укорочение средних фаланг и метакарпальных костей, гипоплазия или отсутствие ногтей, проксимальные межфаланговые камптодактилии средних фаланг; короткий, широкий метакарпальный симфалангизм, радиальная дислокация головок и аномалия пальцев стоп, кондуктивная тугоухость	
Синдром тарзально-капрального слияния (ТСС); 186570	Синостоз таранной и пяточной костей с уменьшением их размеров, укорочение первых метакарпальных костей, приводящее к брахидактилии, бедреннорadiaльный синостоз. С рождения – неподвижность межфаланговых суставов пятых пальцев с/без костного синостоза; слух сохранен	

Продолжение Таблицы 3

Синдром анкилоза стремечка без симфалангизма; 184460	Широкие и большие пальцы стоп и другие скелетные аномалии без симфалангизма; гиперметропия; гемицилиндрическая форма носа; иногда кондуктивная тугоухость	
Акроцефалосиндактилия, тип V, синдром Пфайффера (Pfeiffer); 101600	Акроцефалия, синдактилия II–III пальцев кистей и II–IV пальцев стоп; широкие дистальные фаланги I пальцев	FGFR1 (8p11.2–p.11.1), FGFR2 (10q26), рецепторы 1, 2 фибробластных факторов роста
Синдром Джексона–Вейса (Jackson–Weiss); 123150	Краниосиностоз, гипоплазия средней части лица, широкие фаланги I пальца и костная синдактилия стоп	
Синдром Антлея–Бикслера (Antley–Bixler), аутосомно-доминантный; 207410	Трапецевидная форма черепа, краниосиностоз, гипоплазия средней части лица, плечелучевой синостоз, искривление и неонатальные переломы бедренных костей	
Тригоноцефалия несиндромальная, аутосомно-доминантная; 190440	Тригоноцефалия, изолированный краниосиностоз	
Черепно-лицевой дизостоз, синдром Крузона (Crouzon); 123500	Окси-, брахицефалия, глазной гипертелоризм, экзофтальм, косоглазие, клювовидный нос, короткая верхняя губа, гипоплазия верхней челюсти, прогнатия	FGFR2 (10q26), рецептор 2 фибробластных факторов роста
Акроцефалосиндактилия, тип I, синдром Апера (Apert); 101200	Акроцефалия; полная синдактилия кистей и стоп; аномалии лица; гидроцефалия	
Скафоцефалия; 609579	Скафоцефалия, макроцефалия, глазной гипертелоризм, экзофтальм без уменьшения размеров орбит, смещение верхней челюсти кзади, птоз	
Краниосиностоз, несиндромальный, уникарный	Краниосиностоз одного из коронарных швов	
Краниосиностоз, несиндромальный коронарный, синдром Муенке (Muenke); 602849	Коронарный краниосиностоз, аномалии лица; синдактилия II–III пальцев кистей и стоп; брахидактилия, клинодактилия, расщелина нёба, задержка роста	FGFR3 (4p16.3), рецептор 3 фибробластных факторов роста
Передний плагиоцефалический синостоз	Преждевременное окостенение венечного шва	
Синдром Крузона (Crouzon) с темным акантозом (612247)	Окси-, брахицефалия, глазной гипертелоризм, экзофтальм, косоглазие, клювовидный нос, короткая верхняя губа, гипоплазия верхней челюсти, прогнатия, гиперкератоз с гиперпигментацией	
Синдром Беаре–Стивенсона (Beare–Stevenson); 123790	Морщинистая кожа, гиперкератоз с гиперпигментацией, краниосиностоз, черепно-лицевые дисморфии, аномалии пальцев, аномалии пуповины, гениталий, ранняя смерть	FGFR2 (10q26), FGFR3 (4p16.3), рецепторы 2, 3 фибробластных факторов роста
Акроцефалосиндактилия тип III, синдром Сэтре–Чотзена (Saethre–Chotzen); 101400	Краниосиностоз, аномалии лица; синдактилия II–III пальцев кистей и стоп; брахидактилия, клинодактилия, расщелина нёба, задержка роста	TWIST1 (7p21), транскрипционный фактор Twist
Акроцефалосиндактилия Робинова–Сорауфа (Robinow–Sorauf); 180750	Краниосиностоз, аномалии лица, сходные с синдромом Сэтре–Чотзена, широкие I пальцы стоп за счет частичной или полной дубликации дистальных фаланг	

Окончание Таблицы 1

Краниосиностоз II, бостонского типа; 604757	Смещение нижней челюсти кзади, нависающий лоб, туррибрахицефалия, череп типа трилистника или трехдольчатого с краниосиностозом	MSX2 (5q34–q35), транскрипционный фактор Msx2
Черепно-ключичная дисплазия, аутосомно-доминантная; 119600	Гипо- и аплазия ключиц, открытые швы и длительно незакрывающиеся роднички черепа, выбухание костей свода черепа, различные аномалии зубов, позвоночника, симфиза и др.	RUNX2 (6p21), остеобластный транскрипционный фактор 2
Синдактилия, тип II, синполидактилия с аномалиями ног; 186000	Сращение III–IV пальцев кистей в сочетании с удвоением всех или только IV пальца. На стопах сращены IV–V с удвоением V	HOXD13 (2q31–q32), транскрипционный фактор HoxD13
Синдактилия, тип V, аутосомно-доминантная; 186300	Синдактилия в сочетании со слиянием метакарпальных и метатарзальных костей (обычно III–IV или IV–V)	
Брахидактилия, тип D; 113200	Короткие и широкие (брахимегалодактилия) терминальные фаланги больших пальцев кистей и стоп	
Брахидактилия, тип E, 113300	Укорочение пальцев за счет метакарпальных, метатарзальных костей	
Брахидактилия, тип IA; 112500	Все средние фаланги рудиментарные и иногда сливаются с концевыми, проксимальные фаланги I пальцев кистей и стоп укорочены	ИНН, (2q33–q35) транскрипционный фактор Ihh
Акрокапитофеморальная дисплазия; 607778	Конусовидные эпифизы верхних конечностей и бедренных костей	

Список литературы

1. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6. Приложение 5.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ, 2009.
3. Ромеро Р., Пилу В., Джентиле Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. – М.: Медицина, 1994.
4. Collod-Beroud G., Le Bourdelles S., Ades L. et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database // Hum. Mutat. 2003. Vol. 22. № 3. P. 199–208.
5. Gupta P.A., Putnam E.A., Carmical S.G. et al. Ten novel FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype // Hum. Mutat. 2002. Vol. 19. № 1. P. 39–48.
6. Byers P.H., Siegel R.C., Peterson K.E. et al. Marfan syndrome: abnormal alpha 2 chain in type I collagen // Proc. Natl. Acad. Sci. 1981. Vol. 78. № 12. P. 7745–7749.
7. Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T. et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome // Nature Genet. 2004. Vol. 36. № 8. P. 855–860.
8. Ades L.C., Sullivan K., Biggin A. et al. FBN1, TGFBR1, and the Marfan-craniosynostosis/mental retardation disorders revisited // Am. J. Med. Genet. 2006. Vol. 140A. № 10. P. 1047–1058.
9. Kinoshita A., Saito T., Tomita H. et al. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease // Nature Genet. 2000. Vol. 26. № 1. P. 19–20.
10. Lee B., Vissing H., Ramirez F. et al. Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia // Science. 1989. Vol. 244. № 4907. P. 978–980.
11. Holden P., Canty E.G., Mortier G.R. et al. Identification of novel pro-alpha-2(IX) collagen gene mutations in two families with distinctive oligo-epiphyseal forms of multiple epiphyseal dysplasia // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 65. № 1. P. 31–38.
12. Paasilta P., Lohiniva J., Annunen S. et al. COL9A3: a third locus for multiple epiphyseal dysplasia // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 64. № 4. P. 1036–1044.
13. Annunen S., Paasilta P., Lohiniva J. et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease // Science. 1999. Vol. 285. № 5426. P. 409–412.
14. Paasilta P., Lohiniva J., Goring H. et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar // JAMA. 2001. Vol. 285. № 14. P. 1843–1849.

15. Tiller G.E., Rimoin D.L., Murray L.W. et al. Tandem duplication within a type II collagen gene (COL2A1) exon in an individual with spondyloepiphyseal dysplasia // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1990. Vol. 87. № 10. P. 3889–3893.
16. Ballo R., Briggs M.D., Cohn D. H. et al. Multiple epiphyseal dysplasia, Ribbing type: a novel point mutation in the COMP gene in a South African family // *Am. J. Med. Genet.* 1997. Vol. 68. № 4. P. 396–400.
17. Zabel B., Hilbert K., Stoss H. et al. A specific collagen type II gene (COL2A1) mutation presenting as spondyloperipheral dysplasia // *Am. J. Med. Genet.* 1996. Vol. 63. № 1. P. 123–128.
18. Warman M.L., Abbott M., Apte S.S. et al. A type X collagen mutation causes Schmid metaphyseal chondrodysplasia // *Nature Genet.* 1993. Vol. 5. № 1. P. 79–82.
19. Vikkula M., Mariman E.C.M., Lui V.C.H. et al. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus // *Cell.* 1995. Vol. 80. № 3. P. 431–437.
20. Pihlajamäki T., Prockop D.J., Faber J. et al. Heterozygous glycine substitution in the COL11A2 gene in the original patient with the Weissenbacher-Zweymüller syndrome demonstrates its identity with heterozygous OSMED (nonocular Stickler syndrome) // *Am. J. Med. Genet.* 1998. Vol. 80. № 2. P. 115–120.
21. Nicole S., Davoine C.-S., Topaloglu H. et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia) // *Nature Genet.* 2000. Vol. 26. № 4. P. 480–483.
22. Arikawa-Hirasawa E., Wilcox W.R., Le A.H. et al. Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type, is caused by functional null mutations of the perlecan gene // *Nature Genet.* 2001. Vol. 27. № 4. P. 431–434.
23. Ahmad M., Haque M. F., Ahmad W. et al. Distinct, autosomal recessive form of spondyloepimetaphyseal dysplasia segregating in an inbred Pakistani kindred // *Am. J. Med. Genet.* 1998. Vol. 78. № 5. P. 468–473.
24. Thiele H., Sakano M., Kitagawa H. et al. Loss of chondroitin 6-O-sulfotransferase-1 function results in severe human chondrodysplasia with progressive spinal involvement // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2004. Vol. 101. № 27. P. 10 155–10 160.
25. Superti-Furga A. A defect in the metabolic activation of sulfate in a patient with achondrogenesis type IB // *Am. J. Hum. Genet.* 1994. Vol. 55. № 6. P. 1137–1145.
26. Hastbacka J., de la Chapelle A., Mahtani M.M. et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping // *Cell.* 1994. Vol. 78. № 6. P. 1073–1087.
27. Thomas J.T., Kilpatrick M.W., Lin K. et al. Disruption of human limb morphogenesis by a dominant negative mutation in CDMP₁ // *Nature Genet.* 1997. Vol. 17. № 1. P. 58–64.
28. Demirhan O., Turkmen S., Schwabe G.C. et al. A homozygous BMPR1B mutation causes a new subtype of acromesomelic chondrodysplasia with genital anomalies // *J. Med. Genet.* 2005. Vol. 42. № 4. P. 314–317.
29. White K.E., Cabral J.M., Davis S.I. et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. № 2. P. 361–367.
30. Rousseau F., Saugier P., Le Merrer M. et al. Stop codon FGFR₃ mutations in thanatophoric dwarfism type I // *Nature Genet.* 1995. Vol. 10. № 1. P. 11–12.
31. Bellus G.A., McIntosh I., Smith E.A. et al. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia // *Nature Genet.* 1995. Vol. 10. № 3. P. 357–359.
32. Tavormina P.L., Shiang R., Thompson L.M. et al. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3 // *Nature Genet.* 1995. Vol. 9. № 3. P. 321–328.
33. Hellemans J., Coucke P.J., Giedion A. et al. Homozygous mutations in IHH cause acrocapitofemoral dysplasia, an autosomal recessive disorder with cone-shaped epiphyses in hands and hips // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 72. № 4. P. 1040–1046.
34. Brunkow M.E., Gardner J.C., Van Ness J. et al. Bone dysplasia scleroosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 68. № 3. P. 577–589.
35. Balemans W., Patel N., Ebeling M. et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease // *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39. № 2. P. 91–97.
36. Gong Y., Krakow D., Marcelino J. et al. Heterozygous mutations in the gene encoding noggin affect human joint morphogenesis // *Nature Genet.* 1999. Vol. 21. № 3. P. 302–304.
37. Marcelino J., Sciortino C.M., Romero M.F. et al. Human disease-causing NOG missense mutations: effects on noggin secretion, dimer formation, and bone morphogenetic protein binding // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2001. Vol. 98. № 20. P. 11 353–11 358.
38. Roscioli T., Flanagan S., Kumar P. et al. Clinical findings in a patient with FGFR1 P252R mutation and comparison with the literature // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 93. № 1. P. 22–28.
39. Hurley M.E., White M.J., Green A.J. et al. Antley-Bixler syndrome with radioulnar synostosis // *Pediatr. Radiol.* 2004. Vol. 34. № 2. P. 148–151.

40. Kress W., Peterson B., Collmann H. et al. An unusual FGFR1 mutation (fibroblast growth factor receptor 1 mutation) in a girl with non-syndromic trigonocephaly // *Cytogenet. Cell Genet.* 2000. Vol. 91. № 1–4. P. 138–140.
41. White K.E., Cabral J.M., Davis S.I. et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. № 2. P. 361–367.
42. Reardon W., Winter R.M., Rutland P. et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome // *Nature Genet.* 1994. Vol. 8. № 1. P. 98–103.
43. Kunz J., Hudler M., Fritz B. et al. Identification of a frameshift mutation in the gene TWIST in a family affected with Robinow–Sorauf syndrome // *J. Med. Genet.* 1999. Vol. 36. № 8. P. 650–652.
44. Li X., Ma L., Snead M. et al. A mutation in the homeodomain of the MSX2 gene in a family affected with craniosynostosis, Boston type (Abstract 213) // *Am. J. Hum. Genet.* 1993. 53 (Suppl.). P. 162.
45. Mundlos S., Otto F., Mundlos C. et al. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia // *Cell.* 1997. Vol. 89. № 5. P. 773–779.
46. Goodman F.R., Bacchelli C., Brady A.F. et al. Novel HOXA13 mutations and the phenotypic spectrum of hand-foot-genital syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 67. № 1. P. 197–202.
47. Goodman F.R., Mundlos S., Muragaki Y. et al. Synpolydactyly phenotypes correlate with size of expansions in HOXD13 polyalanine tract // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997. Vol. 94. № 14. P. 7458–7463.
48. Kjaer K.W., Hansen L., Eiberg H. et al. A 72-year-old Danish puzzle resolved-comparative analysis of phenotypes in families with different-sized HOXD13 polyalanine expansions // *Am. J. Med. Genet.* 2005. Vol. 138A. № 4. P. 328–339.
49. Johnson D., Kan S., Oldridge M. et al. Missense mutations in the homeodomain of HOXD13 are associated with brachydactyly types D and E // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 72. № 4. P. 984–997.
50. Gao B., Guo J., She C. et al. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1 // *Nature Genet.* 2001. Vol. 28. № 4. P. 386–388.
51. Ward L.M., Rauch F., Travers R. et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease // *Bone.* 2002. Vol. 31. № 1. P. 12–18.
52. Barnes A.M., Chang W., Morello R. et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta // *New Eng. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 26. P. 2757–2764.
53. Cabral W.A., Chang W., Barnes A.M. et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta // *Nature Genet.* 2007. Vol. 39. № 3. P. 359–365.
54. Morello R., Bertin T.K., Chen Y. et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta // *Cell.* 2006. Vol. 127. № 2. P. 291–304.
55. van der Slot A.J., Zuurmond A.M., Bardoel A.F. et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. № 42. P. 40 967–40 972.
56. Tsutsumi S., Kamata N., Vokes T.J. et al. The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in gnathodiaphyseal dysplasia (GDD) // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74. № 6. P. 1255–1261.
57. Gong Y., Slee R.B., Fukui N. et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development // *Cell.* 2001. Vol. 107. № 4. P. 513–523.
58. van Wesenbeeck L., Cleiren E., Gram J. et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 72. № 3. P. 763–771.
59. Martignetti J.A., Al-Aqeel A., Al-Sewairi W. et al. Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome // *Nature Genet.* 2001. Vol. 28. № 3. P. 261–265.
60. Zankl A., Bonafe L., Calcaterra V. et al. Winchester syndrome caused by a homozygous mutation affecting the active site of matrix metalloproteinase 2 // *Clin. Genet.* 2005. Vol. 67. № 3. P. 261–266.
61. Yoshitake H., Rittling S.R., Denhardt D.T. et al. Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption // *PNAS.* 1999. Vol. 96. № 14. P. 8156–8160.
62. Uitterlinden A.G., Arp P.P., Paepers B.W. et al. Polymorphisms in the sclerosteosis/van Buchem disease gene (SOST) region are associated with bone-mineral density in elderly whites // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75. № 6. P. 1032–1045.
63. Mizuguchi T., Furuta I., Watanabe Y. et al. LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density // *J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 49. № 2. P. 80–86.
64. Masi L., Becherini L., Gennari L. et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 245. № 2. P. 622–626.
65. Omasu F., Ezura Y., Kajita M. et al. Association of genetic variation of the RIL gene, encoding a PDZ-LIM domain protein and localized in 5q31.1, with low bone mineral density in adult Japanese women // *J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 48. № 7. P. 342–345.
66. Czarny-Ratajczak M., Lohiniva J., Rogala P. et al. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: further evidence for locus heterogeneity // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 69. № 5. P. 969–980.