

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

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (Обзор литературы). ЧАСТЬ I

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., Arsentyev V.G., Shabalov N.P.

HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS IN CHILDREN'S ORTHOPAEDIC PRACTICE. PART I

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

This article explores aspects of the hereditary connective tissue disorders (HCTD) dealt with in pediatric orthopedics practice. The clinical features of main classes of the HCTD are described. The authors proposed their own classification of the types of hereditary skeletal dysplasia which is based on the following biological and biochemical features: genetic defects of extracellular matrix proteins, biosynthesis enzymes, 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 the radiological data.

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

Наследственные нарушения соединительной ткани, сопровождающиеся марфаноидным фенотипом

Суммарная частота наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) составляет доли процента, в то время как дисплазии соединительной ткани (ДСТ) имеют более широкое распространение, достигая в некоторых популяциях от 10% до 30%. Очевидно, что в своей практической деятельности врачи чаще сталкиваются с ДСТ [1; 2]. Однако, ННСТ выгодно отличаются от ДСТ тем, что для многих из них в последние

годы стали известны молекулярные основы этиологии и патогенеза. Поскольку спектры клинических проявлений этих двух групп заболеваний в значительной степени перекрываются, изучение относительно редких ННСТ позволяет гораздо яснее понять причины возникновения и природу ДСТ. Это имеет огромное значение для выбора тактики ведения больных ДСТ и предупреждения развития наиболее тяжелых осложнений заболевания. В обзоре мы пользовались терминологией, утвержденной принятыми в 2009 году Российскими рекомендациями «Наследственные

нарушения соединительной ткани» [1], он должен помочь формированию соответствующего документа для педиатров.

Чаще всего ННСТ проявляются тремя фенотипами: марфаноидным (МПФ), элерсopodobным (ЭПФ) и неклассифицируемым (НФ). Для клиники ННСТ с марфаноидным фенотипом характерны: астеническое телосложение, долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки, позвоночника, плоскостопие в сочетании с патологией клапанного аппарата сердца, а в ряде случаев с дилатацией аорты и нарушением органа зрения. При ННСТ с элерсopodobным фенотипом отмечается сочетание множественных признаков соединительнотканной дисплазии с тенденцией к гиперрастяжимости кожи (обычно в пределах 2,5–3 см) и разной степенью выраженности гипермобильности суставов. Когда клиническая симптоматика, выявляемая у больного, не укладывается ни в один из указанных выше фенотипов, следует использовать термин ННСТ с неклассифицированным фенотипом.

Существенную помощь в диагностике ННСТ оказывает клинко-генеалогический анализ с обязательным осмотром максимально возможного числа родственников пробанда. Первыми проявлениями со стороны скелета при ННСТ нередко являются дисплазия тазобедренных суставов, склонность к травматизации костно-суставного аппарата в родах и тяжёлое течение рахита, несмотря на проводимую профилактику и лечение. После 3-х летнего возраста характер скелетных нарушений во многом определяется клиническим вариантом течения заболевания. У пациентов с марфаноидным фенотипом заболевания в клинической картине доминируют: долихостеномелия, арахнодактилия, более выраженная со стороны пальцев стоп, сколиоз, кифоз, патологический лордоз, симптом «прямой спины», килевидная, воронкообразная, ладьевидная либо плоская деформация грудной клетки, плоскостопие. ННСТ с элерсopodobным фенотипом чаще всего характеризуется плосковальгусной установкой стоп, гипермобильностью суставов разной степени выраженности, нестабильностью шейного отдела позвоночника, вялой осанкой и умеренным сколиозом. Начиная с 10–12 летнего возраста больных беспокоят боли в суставах и позвоночнике, обусловленные артропатией, дегенеративными

изменениями суставов, ранним остеохондрозом, грыжами Шморля, остеофитами. Дополнительные инструментальные исследования выявляют остеопению осевого скелета и нередко задержку костного возраста.

Дифференциальная диагностика наследственных системных заболеваний скелета имеет первостепенное значение в ортопедической практике, хотя она достаточно сложна из-за схожести клинко-рентгенологической картины многих наследственных заболеваний скелета и серьезных ограничений молекулярного тестирования мутаций в практической медицине. Именно поэтому так важен комплексный подход к выявлению ДСТ с использованием клинко-генеалогического метода, данных анамнеза болезни и жизни пациента, единых принципов клинко-морфологического обследования больного и членов его семьи, а также унифицированных критериев диагностики.

Частота костных дисплазий среди живых и мертворожденных достигает 3:1000. Перинатальная летальность, обусловленная патологией скелета, составляет 9,1:1000, при этом причинами смерти служат в основном танатоформная дистрофия, ахондроплазия и ахондрогенез [3].

Современные классификации скелетных дисплазий составляются, главным образом, на основе рентгенологических данных. В соответствии с Международной номенклатурой скелетных дисплазий [3], различают 6 групп наследственных заболеваний скелета, а именно:

1. Остеохондродисплазии, под которыми понимают аномалии роста и развития хрящей и костей (например, ахондрогенез, диастрофическая дисплазия, кампомиелическая дисплазия, синдром Ларсена, черепно-ключичная дисплазия, гипохондроплазия, спондилометафизарная дисплазия, множественные хрящевые дизостозы, энхондроматоз, несовершенный остеогенез и множество других вариантов).

2. Дизостозы, вызванные аномалиями развития отдельных костей или их комбинаций (краниосиноз, акроцефалосиндактилия, окулоаурикуловертебральный синдром, спондилокастальный дизостоз, эктродактилия, синдром тромбоцитопении и аплазии лучевой кости, синдром «рука–сердце» и др.).

3. Идиопатический остеолитиз – заболевания, сопровождающиеся многоочаговой резорб-

Таблица Наследственные скелетные дисплазии с марфаноидным фенотипом

Нозологическая форма; OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Синдром Марфана (Marfan), тип I; 154700	Дилатация или расслоение аорты, вывих/подвывих хрусталика, тяжелая миопия, скелетные аномалии – высокий рост, долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудины, сколиоз, кифоз, дуральная эктазия и др.	FBN1 (15q21.1), фибриллин 1, коровый компонент микрофибрилл эластических волокон
Марфаноидный скелетный синдром	Марфаноидный фенотип без сердечно-сосудистых и глазных аномалий	
Эктопия хрусталика, семейная, аутосомно-доминантная; 129600	Эктопия хрусталика, мягкие скелетные проявления, отсутствие кардиоваскулярной патологии	
MASS-синдром (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin); 604308	Пролапс митрального клапана, расширение корня аорты, скелетные аномалии, истончение, кожные стрии, ранняя миопия	
Синдром Марфана в сочетании с синдромом Шпрингцен–Голдберга (Shprintzen–Goldberg); 182212	Фенотипические проявления синдрома Марфана в сочетании с краниосиностомозом, скафоцефалией, мышечной гипотонией, эндофтальмом, гиперэластичностью кожи, ректальным диастазом, вертикальной таранной костью и умственной отсталостью	
Синдром Вейла–Марчезани (Weill–Marchesani), аутосомно-доминантный; 608328	Нанизм, брахидактилия, тугоподвижность суставов и аномалии хрусталика	FBN2 (5q23-q31), фибриллин 2
Врожденная контрактурная арахнодактилия, синдром Билса (Beals), артрогрипоз дистальный, тип IX; 121050	Тяжелый кифосколиоз, генерализованная остеопения, сгибательные контрактуры пальцев, врожденные аномалии позвоночника, деформация ушных раковин, умственная отсталость, отсутствие изменений со стороны сердца и органа зрения	
Диафизарная дисплазия, болезнь Камурати–Энгельманна (Camurati–Engelmann); 131300	Гиперостоз и склероз диафизов длинных трубчатых костей; долихостеномелия, деформация позвоночника, множественная склеротическая остеопатия	TGFB1 (19q13.1), трансформирующий фактор роста β -1
Синдром Марфана, тип II; 610380	Скелетные и кардиоваскулярные проявления синдрома Марфана при отсутствии или слабой выраженности глазной патологии	FBN1 (15q21.1), фибриллин 1; TGFB2 (3p22), рецептор 2 трансформирующих факторов роста β
Синдром Фурлонга (Furlong) тип II; 610168	Марфаноидная болезнь, сочетающаяся с краниосиностомозом, гипертелоризмом, умственной ограниченностью, иногда птозом и расщелиной неба при нормальном росте и отсутствии эктопии хрусталика	TGFB1 (9q22), рецептор 1 трансформирующих факторов роста β

цией костной ткани. При этом выделяют изолированный фалангеальный, изолированный предплюсневый-запястный либо сочетающийся с нефропатией остеолит, мультицентрический остеолит и др.

4. Состояния, сопровождающиеся вовлечением в процесс костной ткани (синдром Марфана, врожденная контрактурная арахнодактилия, нейрофиброматоз, синдром Коккейна и др.).

5. Скелетную патологию, связанную с хромосомными aberrациями.

6. Первичные метаболические нарушения (гипофосфатемический рахит, витамин D-зависимый

рахит, гипофосфатазия, мукополисахаридоз, манизидоз, фукозидоз, болезнь Ниманна–Пика, гомоцистинурия, синдром Менкеса и др.).

Существенный недостаток данной классификации состоит в том, что в ней не учтена этиология скелетных дисплазий, в связи с чем, совершенно разные по природе заболевания попадают в одну группу (например, синдром Марфана и нейрофиброматоз отнесены к одной, четвертой группе).

В таблице представлены варианты наследственных скелетных дисплазий с марфаноидным фенотипом. Рядом с нозологической формой ука-

зан номер заболевания по каталогу наследственных заболеваний МакКьюсика (www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM). Мутации в коровом компоненте микрофибрилл эластических волокон – фибриллин 1, ответственны за классический, I тип синдрома Марфана и 5 аллельных вариантов заболевания, выделяемых клиницистами в самостоятельные нозологические формы [4]. Вторая изоформа фибриллина дефектна при синдроме Билса – контрактурной арахнодактилии с тяжелым кифосколиозом, генерализованной остеопенией, сопровождающейся желудочно-кишечными аномалиями [5]. Для данного заболевания патология сердечно-сосудистой системы и органа зрения не характерна. При редком атипичном варианте синдрома Марфана найдены мутации в одном из генов коллагена I типа [6]. Второй тип синдрома Марфана связан с мутациями в гене рецептора 2 трансформирующих факторов роста β (Tgfb β 1) – TGFBR2 [7]. Мутации в гене TGFBR1 найдены у больных синдромом Фурлонга – марфаноидной болезнью II типа, сочетающейся с краниосиностозом и умственной отсталостью [8]. Марфаноидный фенотип наблюдается также при прогрессирующей диафизарной дисплазии I типа Камурати–Энгельманна, вызванной мутациями в гене трансформирующего фактора роста β 1 – TGFB1 [9].

В настоящем обзоре предпринята попытка систематизации наследственных заболеваний скелета в соответствии с принятой Международной номенклатурой и с учетом молекулярно-генетических и биохимических основ их этиологии и патогенеза. При этом мы будем обсуждать только те ННСТ, которые обусловлены генетическими дефектами белков внеклеточного матрикса, ферментов их биосинтеза, а также основных белков, участвующих в регуляции морфогенеза соединительной ткани, в первую очередь трансформирующихся из фибробластных факторов роста, их рецепторов и антагонистов, а также транскрипционных факторов. Вне поля зрения останутся ННСТ, обусловленные дефектами белков, взаимодействующих с элементами внеклеточного матрикса, также как многих белков, участвующих в регуляции развития специфических соединительных тканей и избирательно экспрессирующихся в раннем эмбриогенезе. Исключим также из рассмотрения хромосомные болезни, так как изменения скелета при них чаще всего носят неспецифический характер. Кроме того, мы ограничимся только теми наследственными заболеваниями, молекулярно-генетические основы которых стали известны в результате открытия соответствующих генов, идентификации мутаций у больных и описания первичных биохимических дефектов.

Список литературы

1. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; 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., Дженти Ф., Гидини А., Хоббинс Д. 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; 22(3): 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; 19(1): 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; 78(12): 7745-7749.
7. Ades L. C., Sullivan K., Biggin A., et al. FBN1, TGFBR1, and the Marfan-craniosynostosis/mental retardation disorders revisited. Am. J. Med. Genet., 2006; 140A(10): 1047-1058.
8. Kinoshita A., Saito T., Tomita H., et al. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease. Nature Genet., 2000; 26(1): 19-20.
9. Lee B., Vissing H., Ramirez F., et al. Identification of the molecular defect in a family with spondyloepiphyseal dysplasia. Science, 1989; 244(4907): 978-980.