

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

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова;
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;
Восстановительный центр детской ортопедии и травматологии

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

HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE VIOLATIONS IN CHILDREN'S ORTHOPAEDIC PRACTICE

The Military Medical Academy named after SM Kirov; The State Pediatric Medical Academy St. Petersburg; The Children's Rehabilitation Centre of Orthopedics and Traumatology

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

ЧАСТЬ III. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ПОВЫШЕННОЙ ЛОМКОСТЬЮ КОСТЕЙ, НАРУШЕНИЕМ ИХ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ, ОСТЕОЛИЗОМ

В особую группу следует выделять скелетные дисплазии, ведущими клиническими проявлениями которых являются повышенная ломкость и/или нарушение минеральной плотности кости, а также остеолит (табл. 1). Повышенная ломкость кости является ведущим клиническим проявлением несовершенного остеогенеза – наиболее распространенного

наследственного заболевания соединительной ткани. Различные клинические варианты аутосомно-доминантного несовершенного остеогенеза (типы I–IV) обусловлены мутациями в двух генах α -цепей коллагена I типа [1]. Их гетерогенность определяется характером повреждений генов COL1A1 и COL1A2. В настоящее время идентифицированы также му-

тантные гены при трех аутосомно-рецессивных формах несовершенного остеогенеза. Две из них – типы VII и IIB – также оказались аллельны друг другу, так как обусловлены мутациями в одном и том же гене CRTAP [2]. Продуктом этого гена является хрящ-ассоциированный белок, экспрессирующийся в пролиферирующих хондроцитах костных плат роста, местах костно-хрящевого соединения, остеобластах и остеокластах. Хрящ-ассоциированный белок образует комплекс с пролил-3-гидроксилазой 1 и циклофилином В [3]. Образование этого комплекса необходимо для ферментативной активации пролил-3-гидроксилазы 1, специфическим образом участвующей в процессинге мажорных фибриллярных коллагенов I и II типов. Гомозиготные мутации в самом гене пролил-3-гидроксилазы 1 (LEPRE1) найдены у больных с несовершенным остеогенезом VIII типа [4]. Таким образом, аутосомно-рецессивные формы несовершенного остеогенеза обусловлены нарушением процессинга мажорных фибриллярных коллагенов и в первую очередь коллагена I типа. Склонность к переломам костей входит в структуру синдрома Брука II типа, связанного с дефицитом другого фермента биосинтеза коллагена I типа – лизилгидроксилазы 2 [5]. Необычная форма аутосомно-доминантного несовершенного остеогенеза, сочетающаяся с гнойными остеомиелитами и специфическими дефектами зубных сегментов верхней и нижней челюстей получила название челюстно-диафизарной дисплазии. В этом случае дефектным оказывается трансмембранный гликопротеин, обладающий высоким уровнем экспрессии в мышцах, хондроцитах и остеобластах костных зон роста [6]. В настоящее время функции этого белка неизвестны. Повышенная ломкость кости входит в структуру некоторых остеохондродисплазий, описанных выше, таких, например, как ахондрогенез IB или синдром Антлея–Бикслера (Antley–Bixler).

В некоторых случаях легкие формы несовершенного остеогенеза клинически трудно отличить от остеопороза, поэтому неудивительно, что у ряда пациентов с семейным остеопорозом или остеопенией идентифицированы мутации в генах коллагена I типа. В большинстве случаев у таких больных наблюдаются некоторые другие проявления мягкой соединительнотканной дисплазии. Остеопороз является сопутствующим проявлением некоторых остеохондродисплазий, таких, например, как дисплазия Книста или скелетная дисплазия Сан-Диего. Доказана связь синдрома осте-

опороз-псевдоглиома, а также доминантных форм остеопороза с мутациями в гене одного из рецепторов липопротеинов низкой плотности – LRP5 [7, 8].

Генерализованный остеопороз входит в структуру двух аллельных аутосомно-рецессивных синдромов, обусловленных мутациями в гене матричной металлопротеиназы 2 – мультицентрического остеолитического синдрома Торга–Винчестера [9, 10]. Ведущим клиническим проявлением этих тяжелых остеохондродисплазий является остеолит. Ключевую роль в процессах костного ремоделирования – остеолитического и остеосинтеза – играет паратиреоидный гормон, оказывающий обратный эффект по сравнению с кальцитонином на фосфорно-кальциевый гомеостаз. Этот гормон может стимулировать образование новой костной ткани, но может и замедлять синтез коллагена, минерализацию кости, индуцируя остеолит. Не исключено участие этого гормона в регуляции экспрессии матричных металлопротеиназ.

Первая модель наследственного остеопороза была получена путем направленной инактивации у мышей малого интерстициального протеогликана-I – бигликана. В этом случае склонность к остеопорозу у трансгенных животных развивается вследствие снижения скорости роста костей и уменьшения их массы. Направленная инактивация у мышей гена остеопонтина – структурного белка внеклеточного матрикса, ответственного за минерализацию кости, приводит к повышению устойчивости трансгенных животных к резорбции кости, индуцируемой овариэктомией [11]. Эти результаты указывают на специфическую роль остеопонтина в формировании постменопаузального остеопороза. Высказано предположение о том, что подавление активности остеопонтина в постменопаузальный период может оказывать протективную роль в отношении развития остеопороза у женщин. Аномальная регуляция антагонистов костных морфогенетических белков также ассоциирована со снижением минеральной плотности кости. Так, гиперэкспрессия ноггина – одного из антагонистов трансформирующих факторов роста β – в зрелых остеокальцин-положительных остеобластах приводит к резкому снижению скорости формирования кости и ее минеральной плотности, следствием чего является развитие тяжелого остеопороза у трансгенных животных.

Большой комплекс исследований направлен на поиск генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию мультифакториальных форм остеопороза. В настоящее время во многих генах найдены полиморф-

Таблица 1. Наследственные нарушения соединительной ткани, связанные с повышенной ломкостью костей, нарушением минеральной плотности кости и остеопорозом

Нозологическая форма; OMIM	Основные клинические критерии диагностики	Ген, первичный биохимический дефект
Несовершенный остеогенез, тип I; 166200	Множественные переломы костей, голубые склеры, умеренные нарушения дентинообразования, тугоухость у 50% больных, при гистоморфометрии – уменьшение ширины кортикального слоя, числа трабекул, изменения структуры кости и др.	COL1A1 (17q21.31-q22), COL1A2 (7q22.1), мажорный фибриллярный коллаген I типа
Несовершенный остеогенез, тип II; 166210	Множественные внутриутробные или родовые переломы костей, мембранозный череп, темно-голубые склеры, неонатальная летальность	
Несовершенный остеогенез, тип III; 259420	Ранние переломы длинных трубчатых костей, прогрессирующая деформация скелета, голубые склеры, цвет которых с возрастом нормализуется, нарушение дентинообразования	
Несовершенный остеогенез, тип IV; 166220	Редкие переломы, прогрессирующая деформация костей, отосклероз, патология зубов, нормальные склеры	
Несовершенный остеогенез, с элерсopodobным фенотипом	Признаки несовершенного остеогенеза III/IV типа в сочетании с гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью и ломкостью кожи	
Остеопороз, аутосомно- доминантный	Тяжелый, идиопатический, постменопаузальный остеопороз, переломы позвоночника	LRP5 (11q13.4), рецептор липопротеинов низкой плотности 5
Несовершенный остеогенез, тип VII, аутосомно- рецессивный; 610682	Множественные врожденные переломы, прогрессирующая деформация костей, нанизм, голубоватые склеры, ризомелия и <i>coxa vara</i> , гистоморфометрические аномалии сходны с теми, которые наблюдаются при I типе заболевания	CRTAP (3p22), хрящ-ассоциированный белок, образующий комплекс с пролил- 3-гидроксилазой 1 – ферментом, участвующим в процессинге мажорных фибриллярных коллагенов
Несовершенный остеогенез, тип IIB; 610854	Множественные внутриутробные или интранатальные переломы костей, отведенное положение нижних конечностей, нормальные склеры, неонатальная летальность, нередко обусловленная респираторной инфекцией, выраженная остеопения, дисплазия диафизов	
Несовершенный остеогенез, тип VIII, аутосомно- рецессивный; 610915	Промежуточная форма между летальным типом II и тяжелым типом III, укорочение длинных костей, нанизм, остеопороз, мембранозный череп с широко открытыми родничками, дезорганизация костного матрикса, луковичеобразные метафизы, нормальные склеры	LEPRE1 (1p34), лепрекан – лейцин и пролин- обогащенный протеогликан 1, относящийся к классу пролил- 3-гидроксилаз 1
Синдром Брука (Bruck), тип II, аутосомно-рецессив- ный, 609220	Ранние переломы костей, врожденные контрактуры, птеригиумы суставов	PLOD2 (3q23-q24), лизил- 4-гидроксилаза 2 – фермент биосинтеза коллагена I типа
Несовершенный остеогенез с необычными скелетными нарушениями, челюстно- диафизарная дисплазия; 166260	Частые переломы костей в детском и подростковом возрасте, гнойные остеомиелиты альвеолярных отростков челюстей с развитием фиброза и кальцификатов, в ряде случаев приводящих к лицевым деформациям	TMEM16E (11p14.3), трансмембранный гликопротеин с высоким уровнем экспрессии в мышцах, хондроцитах и остеобластах костных плат роста
Мультицентрический остеолиз с узлами и артропатией, саудовского типа, аутосомно- рецессивный; 605156	Резорбция костей запястья и предплечья, инвалидизирующая дистальная артропатия, остеопороз, подкожные узелки на ладонях и подошвах, краниальный склероз, черепно-лицевые дизморфии	MMP2 (16q13), матриксная металлопротеиназа 2
Торга–Винчестера синдром (Torg–Winchester), аутосомно-рецессивный; 259600	Нанизм, тяжелые контрактуры суставов, периферическое помутнение роговицы, грубые черты лица, растворение карпальных и тарзальных костей, генерализованный остеопороз	

ные аллели, ассоциированные с остеопорозом. Прежде всего это Sp1-полиморфизм в промоторной области гена COL1A1, не затрагивающий структуру α -цепи, но снижающий скорость ее синтеза [12]. Это неудивительно, если учесть, что экстраклеточные фибриллы коллагена I участвуют в поддержании минеральной плотности кости. Мы уже писали о роли антагонистов костных морфогенетических белков и, в частности, ноггина в патогенезе остеопороза. Другим антагонистом, взаимодействующим с ноггином, является склеростин, и его anomальная экспрессия также приводит к снижению минеральной плотности кости. Оказалось, что один из полиморфизмов гена склеростина – инсерция 3-х нуклеотидов в промоторном районе гена SOST – ассоциирован с уменьшением минеральной плотности кости в головке бедра и поясничных позвонках у женщин [13]. Это и приводит к формированию наследственной предрасположенности к постменопаузальному остеопорозу у носителей данного полиморфизма. При сочетании инсерции в гене SOST с полиморфизмом в Sp1-связывающем сайте гена COL1A1 наблюдается аддитивный эффект. Найдена связь с остеопорозом некоторых полиморфных аллелей гена LRP5.

Говоря об остеопорозе и остеопорозе, мы не можем обойтись без упоминания их ассоциации с гормональными нарушениями. Так, у больных ювенильным остеопорозом найдена мутация в гене кальцитонина, нарушающая сплайсинг [14]. Одна из полиморфных мутаций в гене рецептора кальцитонина ассоциирована с достоверным снижением костной массы у постменопаузальных женщин. Противоречивые данные получены в отношении связи предрасположенности к остеопорозу с полиморфными мутациями в гене рецептора витамина D. При взаимодействии с рецептором кальцитриола – активной гормональной формы витамина D – происходит индукция синтеза остеокальцина – мажорного неколлагенового белка костной ткани, ответственного за минерализацию кости. Показано, что некоторые полиморфизмы в гене рецептора витамина D могут влиять на уровень сывороточного остеокальцина [15]. Однако прямой ассоциации между полиморфными аллелями гена VDR и минеральной плотностью кости не найдено. По-видимому, эти аллели в некоторой степени ассоциированы с повышенной ломкостью кости и могут оказывать эффект на формирование предрасположенности к остеопорозу лишь в комбинации с какими-то другими генетическими или средовыми факторами риска. Более определенно доказана ассоциация с остеопорозом одного из полиморфных аллелей

в 5'-нетранслируемой области гена RIL или PDLIM4 [16]. Этот ген активно экспрессируется в стромальных клетках костного мозга, и, по-видимому, он вовлечен в дифференцировку и функционирование остеобластов. Гомозиготы по полиморфному аллелю имеют самые низкие, а гетерозиготы – промежуточные показатели радиальной минеральной плотности кости.

Представленные данные можно рассматривать лишь как определенный этап на пути исследования ННСТ с выраженной ортопедической патологией. Очевидно, что в самое ближайшее время следует ожидать значительного расширения списка мутантных генов, специфических мутаций и ассоциированных с ними наследственных болезней соединительной ткани. Для многих ННСТ уже сейчас принципиально возможна молекулярная диагностика. В первую очередь это относится к заболеваниям, для которых найдены мажорные мутации, одновременно присутствующие у многих больных в неродственных семьях. Молекулярная диагностика проводится или в скором времени будет проводиться в передовых генетических центрах страны, таких как московские Медико-генетический научный центр РАМН и НИИ неврологии РАМН, Томский институт медицинской генетики, Санкт-Петербургские НИИ акушерства и гинекологии СЗО РАМН и Институт экспериментальной медицины РАМН, Уфимский научный центр, а также в некоторых других медицинских учреждениях. Список подобных центров ежегодно расширяется. Тем не менее для большинства ННСТ молекулярная и биохимическая диагностика в нашей стране не проводится. Это связано с их чрезвычайным разнообразием, клинической и генетической гетерогенностью, большим количеством генов, ассоциированных с подобными заболеваниями, и уникальным характером подавляющего большинства идентифицируемых у больных мутаций. Однако все мы являемся свидетелями огромного прогресса в области совершенствования и автоматизации методов молекулярной диагностики, и не за горами то время, когда диагноз любого наследственного заболевания будет дополняться молекулярным описанием соответствующих мутаций.

Молекулярной диагностике должна предшествовать систематическая работа по составлению национальных регистров, банков ДНК, компьютерных баз данных больных с наследственной и, в частности, ортопедической патологией. Эта работа не требует больших финансовых затрат и может проводиться уже сегодня.

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Gong Y., Slee R.B., Fukai N. *et al.* LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development // *Cell.* 2001. Vol. 107, № 4. P. 513–523.
9. 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.
10. Martignetti J.A., AlAqeel 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.
11. 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.
12. Yoshitake H., Rittling S.R., Denhardt D.T. *et al.* Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption // *PNAS.* 1999. Vol. 9, № 14. P. 8156–8160.
13. Uitterlinden A.G., Arp P.P., Paeper 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

Авторы

Контактное лицо: АРСЕНТЬЕВ Вадим Геннадиевич	К.м.н., докторант, кафедра детских болезней, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, 6А. Тел.: (812) 329-71-64, +7 (921) 918-82-26. E-mail: rainman63@mail.ru
ГОРБУНОВА Виктория Николаевна	Д.б.н., профессор, кафедра медицинской генетики, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. E-mail: kafmedgen@mail.ru. Тел.: (812) 553-73-50
КАДУРИНА Тамара Ивановна	Д.м.н., профессор, кафедра медицинской генетики, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. E-mail: tikadurina@mail.ru
БЕЛОНОГ Ольга Леонидовна	Врач-генетик Восстановительного центра детской ортопедии и травматологии. E-mail: olgabelonog@bk.ru
ШАБАЛОВ Николай Павлович	Д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой детских болезней, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. E-mail: npshabalov@yandex.ru