



# МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ШЕЙЕРМАННА

А.М. Зайдман<sup>1</sup>, Н.Г. Фомичев<sup>1</sup>, Е.В. Калашникова<sup>2</sup>, Т.И. Аксенович<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии

<sup>2</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

<sup>3</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

**Цель исследования.** Анализ механизма генетической детерминации болезни Шейерманна (БШ) на репрезентативных выборках родословных и определение наследственно-фенотипических признаков патологии.

**Материал и методы.** Клинико-генетическими, оптико-топографическими и рентгенологическими методами обследовано 90 пробандов с БШ и 385 членов их семей с I–III степенью родства. Родословные обработаны методами сегрегационного анализа.

**Результаты.** Частота БШ среди ближайших родственников пробандов составляет 0,143 для сестер (n = 21), 0,476 для братьев (n = 21), 0,250 для матерей (n = 84) и 0,743 для отцов (n = 35). Эти оценки значительно превышают частоту болезни в популяции, что подтверждает семейную агрегацию БШ. Частота патологии выше среди братьев пробандов, чем среди сестер, выше среди отцов, чем среди матерей. У 32 пробандов были обследованы оба родителя. Среди этих семей в пяти здоровы оба родителя, в двадцати двух БШ выявлена у отца, в четырех — у матери, в одной — у обоих родителей. Это свидетельствует о предпочтительном поражении мужчин.

**Заключение.** Сегрегационный анализ показал, что БШ — генетически зависимая патология, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, контролируемая майор-геном, с полной пенетрантностью для мальчиков, 0,5 — для девочек.

**Ключевые слова:** болезнь Шейерманна, наследственность, генотип, фенотип, майор-ген.

## SCHEUERMANN'S DISEASE INHERITANCE MECHANISM

A.M. Zaidman, N.G. Fomichev, E.V. Kalashnikova,  
T.I. Aksenovich

**Objective.** To analyse the mechanism of Scheuermann's disease genetic determination in a representative samples of pedigrees and to identify its hereditary phenotypic signs.

**Material and Methods.** Patients with Scheuermann's disease (90 probands and 385 relatives of 1<sup>st</sup>–3<sup>rd</sup> relation degree) were examined using clinical-genetical, optical topographical, and radiological methods.

**Results.** Scheuermann's disease incidence among closest relatives of the probands was 0.143 in sisters (n = 21), 0.476 in brothers (n = 21), 0.250 in mothers (n = 84), and 0.743 in fathers (n = 35). These values significantly exceed the incidence in general population, what confirms a familial aggregation of Scheuermann's disease. The incidence was higher in brothers and fathers of the probands than in their sisters and mothers, respectively. Both parents have been examined in 32 probands. Out of these families 5 had both parents unaffected, 22 families had affected fathers, 4 families had affected mothers, and 1 family had both parents affected. This also indicates that men are more predisposed to Scheuermann's disease than women.

**Conclusion.** Segregation analysis has shown that Scheuermann's disease is a genetically dependent pathology inherited by autosomal dominant type and controlled by major gene with full penitance in boys and 50 % penitance in girls.

**Key Words:** Scheuermann's disease, inheritance, genotype, phenotype, major gene.

Hir. Pozvonoc. 2005;(4):77–81.

*Используя генетические методы исследования, мы перекидываем мостик между фенотипическими свойствами и генотипическими факторами...*

*К. Уоддингтон*

Болезнь Шейерманна (БШ) – одна из наиболее часто встречающихся форм кифотической деформации позвоночника у детей и подростков [1, 6, 7, 13]. Несмотря на существование

различных теорий происхождения данной патологии, истинная причина ее остается неизвестной. До сих пор отсутствуют четкие клинические критерии патологии, особенно на ран-

них стадиях болезни, что затрудняет дифференциальную диагностику симптоматического кифоза и БШ [1, 4, 5, 14, 15].

В литературе все чаще появляются сообщения о семейной агрегации БШ и наследственном характере патологии [1, 3, 10–12]. В частности, была обнаружена высокая конкордантность БШ у монозиготных близнецов [19]. Анализ отдельных родословных позволяет предположить, что БШ наследуется по аутосомно-доминантному типу [8, 16]. До сих пор БШ относят к классу наследственных болезней с неизвестной этиологией [17]. Попытка проверить причастность генов Duffu, COLI A1 и CJI A2 к детерминации БШ на трех больших родословных не дала положительных результатов [16]. В связи с этим модель наследования БШ не может считаться установленной, к тому же исследования выполнялись на небольшом материале, представленном единичными родословными.

Цель нашей работы – исследование на репрезентативных выборках родословных механизма генетической детерминации БШ и определение наследственно-фенотипических признаков патологии.

### Материал и методы

Клинико-генетически обследовано 90 пробандов с БШ в возрасте 9–18 лет и 385 членов их семей, из которых были сформированы три группы:

- 1) дети и подростки с верифицированным диагнозом БШ – 110 человек (пробанды и сибсы) в возрасте от 9 до 18 лет, среди которых 62 (56,4 %) мальчика и 48 (43,6 %) девочек, соотношение полов 1,3 : 1; пациенты с I стадией заболевания – 12,7 %; со II – 66,4 %, с III – 20,9 %;
- 2) взрослые с верифицированным диагнозом БШ – 295 человек в возрасте от 21 года до 69 лет; соотношение мужчин и женщин – 1,36 : 1;
- 3) родословные семей с БШ – 90; в каждой родословной присутствовал только один пробанд; 34 родословные включали родственников I степени родства (родители и сибсы пробанда), 56 родословных с более сложной структурой – родственники II и III степени род-

ства (бабушки, дедушки, тети, дяди, двоюродные братья и сестры); всего обследовано 385 членов родословных.

Пробандов и родственников подвергали клиническому и рентгенологическому обследованию. Фиксировали следующие характеристики: пол, возраст, степень развития и ригидность кифотической деформации, изменения структуры и формы тел позвонков и др. Диагноз БШ ставили по совокупности клинических и рентгенологических признаков. К I стадии болезни относили случаи с кифотической деформацией не менее 25° по Cobb, ко II – с кифозом 45–65°, к III – 65° и более. Во всех трех стадиях болезни учитывали прогрессирующие от стадии к стадии структурные изменения тканей позвоночного столба.

Сегрегационный анализ проводили с помощью специально разработанной версии пакета программ «МАН-А1» [2], предназначенного для проверки моногенных диаллельных гипотез о наследовании альтернативного признака. Предполагали, что признак контролируется аутосомным диаллельным геном А с генотипами  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$ ,  $A_2A_2$ , встречающимися в популяции с частотами  $p^2$ ,  $2pq$  и  $q$  соответственно ( $q$  – частота аллеля  $A_2$ ,  $p = 1 - q$ ). Передача аллелей от родителей потомкам описывается переходными вероятностями:  $\tau(g) = Pr(A_2/g)$  – вероятность того, что родитель с генотипом  $g$  передаст потомку аллель  $A_2$ . При обычной менделевской сегрегации генов  $\tau(g)$  равняется 1, 0,5 и 0 для  $g = A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  и  $A_2A_2$  соответственно. Анализировали альтернативный признак, условно обозначаемый  $x = 0$  (норма) и  $x = 1$  (БШ). Соответствие фенотипа генотипу определяется вероятностью  $Pr(x/g)$ , которая описывается пенетрантностью генотипа  $w(g)$ :  $Pr(1/g) = w(g)$ ,  $Pr(0/g) = 1 - w(g)$ . Пенетрантности генотипов могут быть различны у мужчин [ $w_f(g)$ ] и женщин [ $w_m(g)$ ]. Для тестирования моногенной гипотезы использовали критерий Эльстона – Стюарта [9]. Для принятия гипотезы о моногенном

контроле необходимо, чтобы была отвергнута гипотеза об отсутствии генетического контроля, предполагающая равные переходные вероятности (гипотеза средовых воздействий), и не было значимых различий между гипотезами с менделевскими и произвольными переходными вероятностями. Для сравнения гипотез использовали критерий отношения правдоподобия [18].

### Результаты и их обсуждение

БШ I стадии чаще всего отмечалась у детей в возрасте 9–11 лет, к 12–15 годам у большинства больных имелась II стадия процесса, к 16–18 – III. Заболевание наблюдалось в 1,3 раза чаще у мальчиков, чем у девочек, что соответствует данным литературы [1, 6].

Клиническим проявлением БШ является кифотическая деформация, оцениваемая по рентгенограммам методом Cobb. У больных с I стадией БШ имелась кифотическая деформация от 25 до 45° с вершиной искривления на уровне T7–T8. Во II стадии заболевания кифотическая деформация достигала 45–65°, вершина дуги располагалась также на уровне T7–T8. При III стадии дуга кифоза превышала 65°, деформация позвоночника носила выраженный ригидный характер. Рентгенологически при всех стадиях БШ выявлялись различные, варьирующие по частоте нарушения структуры позвоночника, торсия тел позвонков отсутствовала. Анализ результатов обследования позволил выделить основные рентгенологические признаки, характерные для каждой стадии БШ. Как видно из табл. 1, для I стадии заболевания наиболее характерны нарушения формы тел позвонков (клиновидность), изменения контуров замыкательных пластинок и грыжи Шморля. Во II стадии отмечено уменьшение высоты межпозвоночных дисков, остеопороз тел позвонков и фрагментация апофизов. На III стадии сохранялись нарушения формы тел позвонков, грыжи Шморля, уменьшение высоты межпозвоночных дисков, остеопороз тел позвонков,

Таблица 1

Рентгенологическая характеристика различных стадий болезни Шейерманна у пробандов

Рентгенологические признаки	Больные с наличием признака, %		
	I стадия (n = 14)	II стадия (n = 73)	III стадия (n = 23)
Изменение контуров замыкательных пластинок	65	100	68
Клиновидная форма тел позвонков (больше 5°)	62	96	100
Грыжи Шморля	38	93	100
Остеопороз тел позвонков	31	64	68
Уменьшение высоты межпозвонкового диска	26	92	93
Изменение контуров апофизов	19	69	52

Величина кифоза по Cobb при I стадии болезни – 25–45°, при II – 45–65°, при III – больше 65°; число вовлеченных сегментов при I стадии болезни – 3–4, при II – 4–5, при III – 5–7.

но в то же время такие симптомы, как нарушение контуров замыкательных пластинок и фрагментация апофизов, выявлялись с меньшим постоянством, что объясняется возрастными характеристиками больных.

Для выяснения наследования фенотипических признаков БШ детальному клинико-рентгенологическому обследованию были подвергнуты 78 родственников пробандов (45 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 21 года до 69 лет с документально верифицированным диагнозом БШ (табл. 2). Исследования показали, что у всех членов этой группы имелась выраженная ригидная кифотическая деформация. Вершина дуги искривления в 80 % случаев определялась, как и у пробандов, на уровне Т7–Т8. Практически у всех членов данной группы выявлялось нарушение формы тел позвонков, причем с равной частотой у родственников всех трех степеней родства (табл. 3). Как и в первой группе (дети и подростки с БШ), это сочеталось с уменьшением высоты межпозвонковых дисков (92 %), но более частым и выраженным симптомом был остеопороз тел позвонков (81 %), а грыжи Шморля выявлялись лишь в 42 % случаев. Реже обнаруживались изменения контуров замыкательных пластинок (3 %). Признаки фрагментации апофизов отсутствовали. Такое распределение рентгенологических призна-

ков рассматриваемой патологии связано с возрастной структурой данной группы. Примечательно, что у обследованных родственников старше 40 лет были диагностированы остеохондроз (78 %), деформирующий спондилез (56 %) и артроз (33 %), что расценивалось как вторичные изменения, которые можно классифицировать как IV стадию процесса – стадию отдаленных последствий.

Изучение механизма наследования патологии базировалось на материале 88 родословных, выбранных по пробанду с БШ. Как показал анализ, частота БШ среди ближайших родственников пробандов составляет 0,143 (n = 21) для сестер, 0,476 (n = 21) для братьев, 0,250 (n = 84) для матерей и 0,743 (n = 35) для отцов. Эти оценки значительно превышают частоту болезни в популяции, что подтверждает семейную агрегацию БШ. Частота патологии выше среди братьев

пробандов, чем среди их сестер, и выше среди отцов, чем среди матерей, что хорошо согласуется с известными литературными данными о преимущественном поражении мужчин [6, 11]. У 32 пробандов были обследованы оба родителя. Среди этих семей в пяти оба родителя здоровы, в двадцати двух БШ выявлена у отца, в четырех – у матери, в одной – у обоих родителей. Это также свидетельствует о предпочтительном поражении мужчин (рис.).

Проверку возможности моногенного диаллельного контроля БШ осуществляли с помощью сегрегационного анализа. Результаты тестирования различных генетических гипотез представлены в табл. 4, в которой приведены оценки генетических параметров модели, предполагающей, что пенетрантности всех генотипов могут принимать произвольные значения, содержатся оценки пара-

Таблица 2

Распределение родственников пробандов с болезнью Шейерманна в зависимости от степени кифоза

Степень родства	Больные с кифозом, абс. (%)		
	25–45°	45–65°	больше 65°
I	21 (51)	18 (44)	2 (50)
II	14 (61)	6 (26)	3 (13)
III	6 (43)	7 (50)	1 (7)
Всего	41 (52)	31 (40)	6 (80)

Таблица 3

Рентгенологические признаки у родственников пробандов с болезнью Шейерманна

Рентгенологические признаки	Родственники пробандов, абс. (%)			
	I степень (n = 41)	II степень (n = 23)	III степень (n = 14)	Всего (n = 78)
Форма тел позвонков				
клиновидная	38 (94)	15 (64)	13 (97)	69 (89)
платиспондилия	2 (6)	8 (36)	—	9 (11)
Низкая высота межпозвонковых дисков	38 (92)	23 (100)	13 (92)	72 (93)
Остеопороз тел позвонков	33 (80)	23 (100)	9 (66)	63 (81)
Грыжи Шморля	15 (36)	—	13 (93)	33 (43)
Нарушение контура замыкательных пластинок	—	—	2 (14)	2 (3)
Фрагментация апофизов	—	—	—	—
Признаки остеохондроза	33 (81)	20 (88)	8 (55)	61 (78)
Деформирующий спондилоз	25 (61)	7 (32)	9 (66)	44 (57)
Деформирующий артроз	12 (30)	19 (84)	—	26 (33)

Таблица 4

Сегрегационный анализ болезни Шейерманна

Генетические параметры	Классическая менделевская модель	Доминантная модель		
		менделевских переходных вероятностей	произвольных переходных вероятностей	равных переходных вероятностей
q	0,136	0,136 ± 0,037	0,134	0,421
wm (A1A1)	0,0	0,0	0,0	0,008
wm (A1A2)	1,0	1,0	1,0	0,981
wm (A2A2)	1,0	1,0	1,0	0,981
wf (A1A1)	0,0	0,0	0,0	0,073
wf (A1A2)	0,434	0,432 ± 0,065	0,433	0,321
wf (A2A2)	0,419	0,432	0,433	0,321
τ (A1A1)	1,0*	1,0*	1,0	0,699
τ (A1A2)	0,5*	0,5*	0,496	0,699
τ (A2A2)	0,0*	0,0*	0,0	0,699
LN	160,285	LN1 = 160,286	LN2 = 160,285	LN3 = 170,834
AIC	334,570	330,572	336,570	353,668

\* фиксированные значения параметров.

метров доминантной модели, предполагающей, что  $w(A_1A_2) = w(A_2A_2)$ . Как видно, эти две модели значительно не различаются ( $\chi^2 = 0,001$ ), что дает право говорить о доминантном наследовании БШ, когда мутантный аллель проявляется одинаково и в гомозиготном, и в гетерозиготном состоянии. Заметим, что пенетрантность нормального генотипа равна нулю и у мужчин, и у женщин. Значит, проявление болезни возможно лишь у носителей мутантного гена, причем мутантный ген у мальчиков проявля-

ется всегда, а у девочек лишь в половине случаев.

### Заключение

Результаты клинико-генетического исследования позволяют заключить, что БШ – это генетически зависимая патология, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, и контролируемая мутантным майор-геном кифотическая деформация без признаков аномалии и торсии тел позвонков. Деформация проявляется в пери-

од роста и прогрессирует от I до IV стадии. Для установления точного механизма наследования нами предпринимаются попытки идентифицировать гены-кандидаты, основанием для выбора которых являются данные морфологических, биохимических и молекулярно-генетических исследований структурных компонентов позвоночника при БШ.

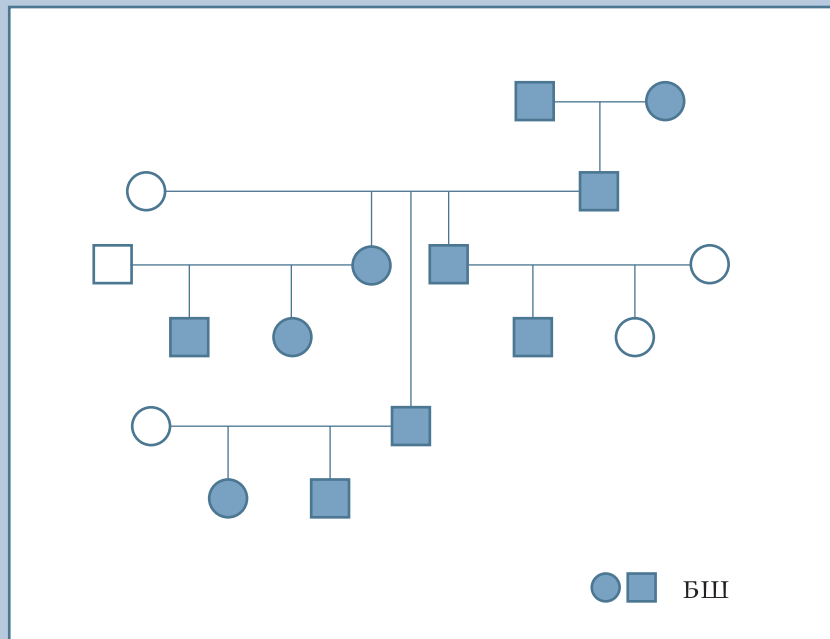


Рис.  
Пример родословной семьи с болезнью Шейерманна (БШ)

## Литература

1. **Абальмасова Е.А.** Диагностика и лечение заболеваний и повреждений позвоночного столба у детей: Актюва речь. М., 1986.
2. **Аксенович Т.И., Гинзбург Э.Х.** Система для менделевского анализа альтернативных признаков (МАН-АИ) // Генетика. 1987. Т. 23. № 3. С. 268–273.
3. **Зайдман А.М., Фомичев Н.Г., Калашникова Е.В. и др.** Болезнь Шейерманна – Мау: Клиника, морфология, биохимия, генетика, лечение. Новосибирск, 2002.
4. **Овечкина А.В., Садофьева Т.Н., Шумская Т.Н. и др.** Клинико-рентгенологическая и физиологическая оценка позвоночника у больных с юношеским кифозом // Ортопед, травматол. 1990. № 8. С. 31–36.
5. **Свинцов А.П.** Остеохондропатия позвоночника и ее семейные проявления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1980.
6. **Цивьян Я.Л.** Хирургия позвоночника. Новосибирск, 1993.
7. **Bradford D.S., Brown D.M., Moe J.H., et al.** Scheuermann's kyphosis: a form of osteoporosis? // Clin. Orthop. Relat. Res. 1976. № 118. P. 10–15.
8. **Czeizel E.** [Hereditary aspects of Scheuermann disease, or what guarantees the reliability of the clinician's genetic knowledge?] // Orv. Hetil. 1992. Vol. 133. P. 3167. Hungarian.
9. **Elston R.C., Stewart J.A.** A general model for the genetic analysis of pedigree data // Hum. Hered. 1971. Vol. 21. P. 523–542.
10. **Filgaard B., Adeltoft A.** [Scheuermann's disease] // Ugeskr. Laeger. 1990. Vol. 152. P. 2843–2846. Danish.
11. **Findlay A., Conner A.N., Connor J.M.** Dominant inheritance of Scheuermann's juvenile kyphosis // J. Med. Genet. 1989. Vol. 26. P. 400–403.
12. **Halal F., Gledhill R.B., Fraser C.** Dominant inheritance of Scheuermann's juvenile kyphosis // Am. J. Dis. Child. 1978. Vol. 132. P. 1105–1107.
13. **Harreby M., Neergaard K., Hesselsoe G., et al.** Are radiologic changes in the thoracic and lumbar spine of adolescents risk factors for low back pain in adults? A 25-year prospective cohort study of 640 school children // Spine. 1995. Vol. 20. P. 2298–2302.
14. **Lemire J.M., Nierau D.R., Crawford C.M., et al.** Scheuermann's juvenile kyphosis // J. Manipulative Physiol. Ther. 1996. Vol. 19. P. 195–201.
15. **Lowе T.G., Kasten M.D.** An analysis of sagittal curves and balance after Cotrel – Dubousset instrumentation for kyphosis secondary to Scheuermann's disease. A review of 32 patients // Spine. 1994. Vol. 19. P. 1680–1685.
16. **McKenzie L., Silience D.** Familial Scheuermann disease: a genetic and linkage study // J. Med. Genet. 1992. Vol. 29. P. 41–45.
17. **McKusick V.A.** Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. Baltimore, 1992.
18. **Neyman J., Pearson E.S.** On the use and interpretation of certain test criteria for purposes of statistical inference // Biometrika. 1928. Vol. 20A. P. 175–263.
19. **Nielsen O.G., Pilgaard P.** Two hereditary spinal diseases producing kyphosis during adolescence // Acta Paediatr. Scand. 1987. Vol. 76. P. 133–136.

Адрес для переписки:  
Алла Михайловна Зайдман  
630091, Новосибирск,  
ул. Фрунзе, 17, НИИТО,  
AZaydman@niito.ru