



ПРИГЛАШАЕМ К ДИСКУССИИ: ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ И БОЛЕЗНЬ ШЕЙЕРМАННА ЕДИНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ?

Со времен первых описаний идиопатического сколиоза (ИС) и болезни Шейерманна (БШ) эти патологии клиницистами трактуются как отдельные нозологические единицы. Основанием для такой трактовки являются отличия клинических проявлений данных заболеваний. Известно, что БШ чаще встречается у мальчиков, а ИС – печальная привилегия девочек. Для БШ характерна кифотическая деформация позвоночника, а для ИС – сколиотическая. Грыжи Шморля чаще встречаются при БШ. В основе обеих деформаций позвоночника лежит асимметрия роста, но в зависимости от локализации процесса патологические изменения наблюдаются в вентральных отделах пластинок роста (ПР) при БШ и в латеральных – при ИС. Несмотря на разные клинические проявления, эти нозологии имеют общую патогенетическую симптоматику.

К сожалению, в литературе отсутствуют сравнительные морфологические и биохимические исследования БШ и ИС. В то же время многолетние исследования позволяют выдвинуть гипотезу о единой генетической природе сколиотической и кифотической деформаций позвоночника [3]. Цель нашего исследования – отвергнуть или доказать правильность выдвинутой гипотезы.

Материал и методы

Клинико-генетически были обследованы с последующим сегрегационным анализом родословных 350 семей с ИС и 95 с БШ. Морфологическими и биохимическими методами исследовались структурные компоненты позвоночника больных ИС и БШ, оперированных в клинике Новосибирского НИИТО.

Синтетические потенции и структурная организация хондробластов, выделенных из ПР тел позвонков больных ИС и БШ, исследовались методами морфологического, биохимического и ультраструктурного анализа. В культуральных средах изучали качественный и количественный состав протеогликанов (ПГ).

Кифотическая и сколиотическая деформации позвоночника моделировались путем скрещивания мышей с известным генетическим дефектом [2].

Результаты

Клинико-генетические обследования семей с ИС и БШ показали, что обе патологии наследуются как по материнской, так и по отцовской линиям.

В семьях встречаются комбинации обеих патологий – ИС и БШ (рис. 1).

Сегрегационный анализ родословных с ИС и БШ выявил майоргенную зависимость обеих патологий, наследуемых по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью генотипов, зависящих от пола и возраста.

При экспериментальном моделировании генетически зависимых деформаций позвоночника у животных в одном помете формировались как сколиотические, так и кифотические деформации позвоночника (рис. 2).

Морфогистохимическими исследованиями структурных компонентов позвоночника больных ИС и БШ выявлены однотипные изменения.

На высоте деформации ПР узкая, слоистая практически не дифференцируются. Изогенные клетки расположены редкими группами на фоне дистрофически измененного матрикса (рис. 3). Сосудистые элементы инвазируют матрикс, вплоть до зоны пролиферации. Вокруг сосудов наблюдается активный остеогенез. В цитоплазме хондробластов и матриксе количество выявляемых сульфатсодержащих гликозаминогликанов (ГАГ) резко снижено (рис. 4). При этом наблюдается снижение количества хондроитинсульфатов и увеличение количества кератансульфатов, что согласуется с биохимическими данными. В единичных хондробластах содержатся редкие гранулы окислительно-восстановительных ферментов (СДГ НАД-Н-ДГГ). Ультраструктурная организация клеток значительно изменена: единичный комплекс Гольджи с уплотненными вакуолями и расширенными цистернами эндоплазматической сети (рис. 5). Внеклеточный матрикс с отчетливыми фрагментированными коллагеновыми фибриллами и тонкими, ветвящимися фрагментами ПГ. Биохимическими методами выявлено нарушение структуры протеогликанов: в четыре раза снижена степень сульфатирования цепей ГАГ, нарастание количества неацитилированных сахаров, что свидетельствует о нарушении структуры ПГ. Количество выявленной кератансульфатсвязанной фракции, вероятно, является маркером генетических изменений ПГ при исследуемых патологиях. Структурные изменения ПГ в сочетании со снижением количества молекул, выполняющих информационно-трофическую функцию, являются факторами нарушения регуляторных механизмов дифференцировки и репродукции клеток и матрикса ПР тел позвонков. Единственным морфологическим отличием этих патологий является локализация: при ИС – это сагиттальные отделы ПР, при БШ – вентральные. Подобные изменения наблюдались в культуральных средах и культивированных хондробластах.

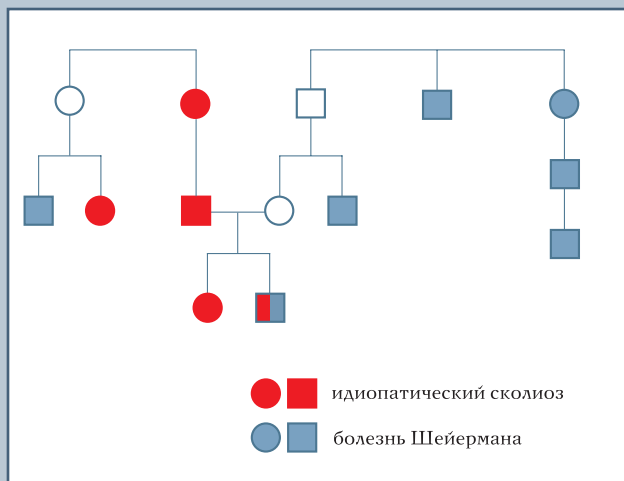


Рис. 1

Пример родословной семьи, в которой наблюдается совместное наследование идиопатического сколиоза и болезни Шейерманна



Рис. 2

Кифотическая и сколиотическая деформации позвоночника мышей, полученные скрещиванием мутантных линий Fused и Kinky

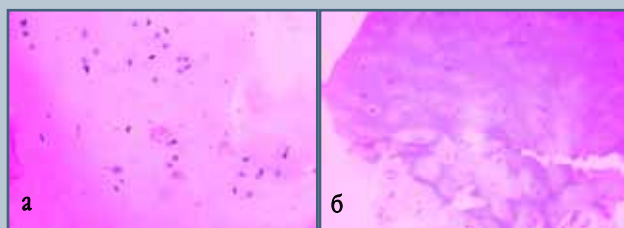


Рис. 3

Нарушение структурной организации пластинки роста тела позвонка, окраска гематоксилин-эозином, 20 x 40:
а – при идиопатическом сколиозе;
б – при болезни Шейерманна

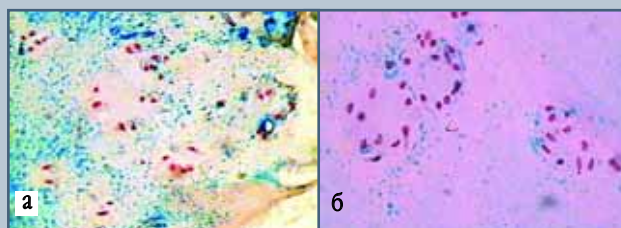


Рис. 4

Нарушение синтеза хондроитинсульфатов в пластинке роста тела позвонка, окраска альциановым синим, 20 x 40:
а – при идиопатическом сколиозе;
б – при болезни Шейерманна

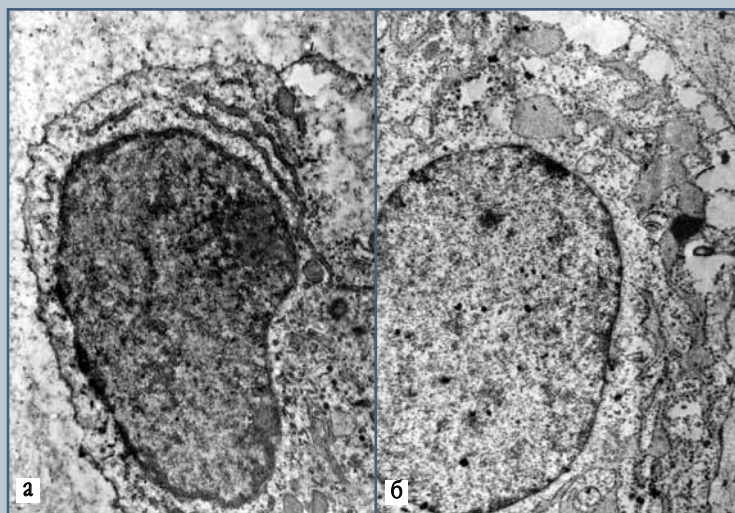


Рис. 5

Нарушение ультраструктурной организации хондробластов пластинки роста тела позвонка, x 1000:
а – при идиопатическом сколиозе;
б – при болезни Шейерманна

Обсуждение, или аргументы «за» и «против»

Аргументы «за»

Установлена единая генетическая детерминация ИС и БШ: майоргенный контроль, аутосомно-доминантное наследование [1, 2]. Наличие комбинаций обеих патологий в одной семье.

Существенным аргументом в пользу единой природы ИС и БШ является экспериментальная генетически зависящая модель деформации позвоночника (патент № 2152644). В одном помете, а также в одной семье животных наблюдаются комбинации деформаций позвоночника – кифотическая и сколиотическая. Морфологические изменения в эксперименте соответствуют таковым в структурных компонентах тел позвонков у больных.

Органом-мишенью для обсуждаемых патологий являются ПР и вторичные нарушения в структурах дисков и тел позвонков.

Однотипные структурно-метаболические нарушения в ПР тел позвонков при БШ и ИС: отсутствие хондронной организации хрящевой ткани ПР, уменьшение общего количества молекул ПГ, нарушение информационно-трофической функции хондробластов и, как следствие, изменение структуры ПГ. Мы полагаем, что эти изменения являются генетически обусловленными факторами нарушения механизмов дифференцировки и репродукции хондробластов. Отсутствие антиинвазивного фактора интенсифицирует остеогенез, что приводит к нарушению роста. Таким образом, на основании факта существования главного гена, ответственного за возникновение обсуждаемых патологий, можно заключить, что патогенетическим механизмом формирования деформации позвоночника является мутация гена, программирующего модификацию ПГ в вентральных отделах ПР при БШ и в латеральных при ИС.

Аргументы «против»

Разный уровень пенетрантности: у мальчиков – 1, у девочек – 0,5. Преимущественное поражение грудного отдела позвоночника и высокая пенетрантность у мальчиков связаны с совпадением пика роста ребенка, с развитием грудного отдела позвоночника [6].

При БШ отсутствует торсия тел позвонков. Ранний остеогенез вентральных отделов позвоночника и развитие кифоза препятствуют торсионным изменениям.

Разная локализация асимметрии роста – вентральные отделы ПР при БШ и латеральные – при ИС. Объяснение может быть следующим: известно, что каждая из закладок позвоночника развивается автономно [4]. В процессе формирования разных зон тел позвонков экспрессируются разные гены [5]. В зависимости от экспрессии мутантного гена, регулирующего латеральные или вентральные зоны тел позвонков, формируются БШ или ИС.

Таковы наши заключения. А как вы считаете, коллеги?

Проф. А.М. Зайдман,
Новосибирский НИИТО

Литература

1. Зайдман А.М., Аксенович Т.И., Садовой М.А. и др. Механизм наследования идиопатического сколиоза // Хирургия позвоночника. 2005. № 1. С. 112–121.
2. Зайдман А.М., Русова Т.В., Корель А.В. и др. Экспериментальная модель деформации позвоночника // Вестн. травматол. и ортопед. им. Приорова. 2003. № 4. С. 69–73.
3. Зайдман А.М., Фомичев Н.Г., Калашникова Е.В. и др. Болезнь Шейерманна – Мау: клиника, морфология, биохимия, генетика, лечение. Новосибирск, 2002.
4. Конюхов В.В. Генетика развития позвоночных. М., 1980.
5. Корочкин Л.И. Взаимодействие генов в развитии. М., 1977.
6. Мовшович И.А. Хирургическая анатомия и патогенез. М., 1964.