

Батыршин А. А.

СИНДРОМ МЮНХМЕЙЕРА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Научный руководитель – ст. преподаватель Волкова А.Т.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В данной работе описан синдром Мюнхмейера, который характеризуется широко распространенным окостенением мягких тканей и врожденными стигматами конечностей, поражающими представителей всех этнических групп. По имеющимся данным, распространенность во всем мире составляет примерно 1:2000000. Рассмотрены история изучения, генетические механизмы, диагностика и лечение фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей.

Ключевые слова: Окостенение, воспалительные процессы, наследственность, генетические факторы.

Batyrshin A.A.

MUNCHMEYER SYNDROME: GENETIC MECHANISMS, DIAGNOSTIC AND TREATMENT TECHNOLOGIES

Scientific advisor – senior lecturer Volkova A.T.

Bashkir state medical university, Ufa

This paper describes Munchmeyer syndrome, which is characterized by widespread soft tissue ossification and congenital limb stigmata, affecting representatives of all ethnic groups. According to available data, the worldwide prevalence is approximately 1:2000000. The history of the study, genetic mechanisms, diagnosis and treatment of fibrodysplasia ossificans progressive are reviewed.

Keywords: Ossification, inflammatory processes, heredity, genetic factors.

Болезнь Мюнхмейера - редкое заболевание опорно-двигательного аппарата, которое возникает в период роста и незаметно, но неизбежно приводит к иммобилизации. Это состояние характеризуется окостенением мышц, сухожилий, фасций и апоневрозов, а также возникновением обострений и ремиссий в ходе заболевания и врожденных костных аномалий. Показатель частоты встречаемости фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей (ФОП) в 2022 году составил 1: 2 000 000 населения [8].

Цель работы

Изучить генетические механизмы синдрома Мюнхмейера, технологии диагностики и лечения данного заболевания.

Болезнь Мюнхмейера - редкая разновидность окостенелого миозита. Окостенелый миозит есть внекостное неопухоловое, но патологическое образование хрящей и костей, возникающее в мягких тканях, особенно в мышцах, которые в норме не окостеневают. Болезнь Мюнхмейера является инвалидизирующим генетическим заболеванием, которое приводит к формированию второго (гетеротопического) скелета и является наиболее катастрофическим нарушением гетеротопического окостенения у людей. На протяжении всего детства и раннего взросления это заболевание постепенно

обездвиживает все суставы нормотопического скелета, делая невозможными движения. Это состояние было описано у лошадей, собак и свиней [3].

Согласно Паку и Браунду, это состояние было впервые описано Гаем Патеном в 1692 году, когда он написал о “женщине, которая превратилась в дерево”. Фон Душин в 1868 году впервые использовал термин “прогрессирующий оссифицирующий миозит”. Мюнхмейер в 1869 году впервые дал исчерпывающее описание заболевания, описав 12 случаев; отсюда и эпоним “болезнь Мюнхмейера”. Розенштерн предложил, лучшее название для того времени - “прогрессирующий фиброцеллюлитный оссифицирующий”. Фэрбенк использовал термин “прогрессирующий фиброзит оссификации”, а Маккьюсик, вслед за Бауэром и Боде, отдал предпочтение названию - “прогрессирующая фибродисплазия оссификации” [1].

Кунц упоминает некоторые теории причинно-следственной связи, а именно задержка кальция; врожденная предрасположенность к окостенению внутримышечной соединительной ткани, фасции и апоневроза; экстравазация крови в ткани; воспалительный процесс межмышечной соединительной ткани; и нарушения эмбрионального развития. Роллстон в 1901 году считал, что это состояние является врожденным дефектом мезобласта. Однако это было оспорено Розенштерном, который предположил, что заболевание является врожденным дефектом мелких кровеносных сосудов. Лютвак считал причиной ФОП дефект ферментативной активности остеобластов. При болезни Мюнхмейера происходит процесс метаплазии волокнистой ткани в хрящ и в кость [2].

Патофизиология кальцификации мягких тканей до конца не изучена, но локализация и внешний вид кальцификации могут указывать на диагноз. Недавно была идентифицирована генетическая мутация, ответственная за процесс кальцификации мягких тканей [3]. Мутация затрагивает рецептор костного морфогенного белка, называемый рецептором активина типа IA, и ген имеет место локализации - 2q23–24. Костные морфогенные белки являются регуляторными белками, которые играют решающую роль в эмбриологии, формировании костей и заживлении переломов. Рецептор активина типа IA является важным контрольным сигнальным белком в хондроцитах ростовой пластинки и клетках скелетных мышц. Усиленная активация рецептора активина типа IA наблюдается при прогрессирующей фибродисплазии [3].

ФОП вызван мутацией ACVR1. Ген, который дает инструкции по созданию рецепторы типа IA, реагирующие на белок, называемый bone morphogenetic protein (BMP), обнаруженный в хрящах и мышцах. BMP контролирует рост и развитие мышц и костей. У лиц с синдромом Мюнхмейера, мутация ACVR1 приводит к тому, что рецептор всегда включен, как выключатель света, который невозможно выключить. ФОП наследуются по аутосомно-доминантному типу, это означает, что заболевание проявляется как в

гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии; патологическая наследственность прослеживается в родословной "по вертикали"; по крайней мере, один из родителей имеет проявление данной мутации. Есть 50% вероятность того, что ребенок унаследует это заболевание, если один из родителей имеет ген ФОР. Большинство случаев заболевания вызваны новой мутацией в гене ACVR1, и ген не обязательно присутствует в семейном анамнезе. Эти мутации происходят случайным образом [4].

Было показано, что это заболевание поражает интерстициальные ткани мышц, фасций, сухожилий, связок и апоневрозов, а не сами мышечные волокна [4]. В связи с этими факторами Маккьюсик предположил, что дегенерация мышечных волокон, наблюдаемая на поздних стадиях заболевания, на самом деле является вторичной атрофией из-за давления и неиспользования, основным дефектом которой является дисплазия волокнистой и соединительной ткани. Учитывая эти патологические находки, Маккьюсик и Мэйр предположили, что термин "прогрессирующий оссифицирующий миозит" является неправильным и что заболевание правильнее называть "прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией".

Это заболевание обычно начинается в первые 10 лет жизни; оно может начаться и *внутриутробно*, но редко после 20 лет. Первым симптомом обычно является кривошея, при этом обычно вовлекается грудино-сосцевидная мышца; одновременно или вскоре после этого вовлекается жевательная мышца. Даже в нашем случае были отмечены единичная сильная припухлость и боль в области шеи, а также трудности при открывании рта. Обычно за этим следует вовлечение мышц плечевого пояса, предплечья, а затем и тазового пояса. Сердце, диафрагма, гортань, язык, сфинктер и глазные мышцы не задействованы. Мышцы живота обычно сохраняются [7].

Первым признаком поражения часто являются жар, отек и боль в мышце; через несколько недель они могут пройти, за ними следует рыхлая припухлость, которая через несколько месяцев может окостенеть. В конечном итоге сухожилия, фасции и связки заменяются костью. В данном случае демонстрируются характерные ремиссии и обострения, описанные Гарродом [7].

Клиническими симптомами заболевания Мюнхмейера почти всегда является патогномоничная микродактилия большого пальца стопы с подавлением проксимальной фаланги. Хелфериш в 1879 году впервые отметил связь этого заболевания с микродактилией hallux. Могут быть другие аномалии, экзостозы, широкая шейка бедренной кости, гипогенитализм, отсутствие ушных долек и глухота [6].

Прогноз заболевания серьезный, так как у пациентов с болезнью Мюнхмейера есть ограничение движений грудной стенки, которая усугубляется кальцификацией брюшной

стенки на поздних стадиях, и поэтому любая незначительная инфекция дыхательных путей становится опасной для жизни. Респираторное голодание вызывает тризм, вследствие окостенения жевательных мышц. Фейрбанк писал, что тяжелое увечье наступает “через несколько лет”, до 30-40 лет. Кэмпбелл привел случай мужчины, умершего от этого заболевания в 70 лет. По данным Розенштерна, чаще всего человек умирает в возрасте до 15 лет [6].

В настоящее время не существует доказанных эффективных методов профилактики или лечения [5]. Однако знание генетической мутации теперь даст надежду на разработку лекарств и генную терапию для лечения данного заболевания. Хирургическое удаление пораженной кости может фактически привести к росту новой, более болезненной гетеротопической кости. Чтобы решить эту проблему, в современной медицине разработаны несколько препаратов, которые могут замедлить рост и интенсивность окостенения:

- На ранних стадиях ФОП можно использовать высокие дозы кортикостероидов, таких как преднизолон, для уменьшения боли и обострений отека. Важно ввести это лекарство в течение 24 часов после первого обострения. НПВП обычно рекомендуется назначать между приступами, а не во время активного обострения.

- Миорелаксанты.
- Ингибиторы тучных клеток.
- Аминобисфосфонаты.
- Вспомогательные устройства, такие как стельки или специальная обувь, помогающие при ходьбе.
- Трудотерапия [10].

В ходе лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии важно следить за всем, что может усилить оссификацию и вызвать физический дискомфорт. Следует избегать процедур и медицинских диагнозов, связанных с костями, таких как биопсия, внутримышечные инъекции и растяжение челюсти во время стоматологических процедур, чтобы предотвратить повреждение скелетной системы и возможность обострения окостенения в пораженной области. Также важно избегать травм, поскольку тупая травма может вызвать обострение гетеротопической кости. Физические нагрузки, которые могут привести к падению или другим травмам, должны быть ограничены. ФОП может быть особенно опасен для беременных женщин, если у нее есть это генетическое заболевание, рекомендуется избегать родов по двум основным причинам. Во-первых, ее дефектная генетика может передаться ее потомству, что затруднит их выживание на всю оставшуюся жизнь. Во-вторых, растущий плод в утробе матери может увеличить риск обострений, которые могут быть опасными для жизни как матери, так и ребенка [10].

Закключение и выводы

Болезнь Мюнхмейера – чрезвычайно редкое, но инвалидизирующее заболевание, опорно-двигательного аппарата, которое возникает в период роста и незаметно, но неизбежно приводит к иммобилизации. На протяжении всего детства и раннего взросления это заболевание постепенно обездвиживает все суставы нормотопического скелета, делая невозможными движения. Исследования этиологии и физиопатологии этого заболевания следует продолжать для поиска причинно-следственных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром Мюнхмейера (Munchmeyer) - синонимы, авторы, клиника [Электронный ресурс] Режим доступа: https://meduniver.com/Medical/genetika/sindrom_munxmeiera.html
2. Griffith G. Progressive myositis ossificans: report of a case. *Arch Dis Child* 1999; 24: 71–
4. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1988209/>
3. Fiori JL, Billings PC, de la Peña LS, Kaplan FS, Shore EM. Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res* 2016; 21: 902–9. doi: 10.1359/jbmr.060215 [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753021/>
4. Оссифицирующий миозит (болезнь Мюнхмейера) [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://studfile.net/preview/2704898/page:4/>
5. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 2015; 116: e654–61. doi: 10.1542/peds.2005-0469 [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230464/>
6. Rosenstirn J. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. *Ann Surg* 2008; 68: 485–520. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1427091/>
7. Чен Д., Чжао М., Мунди Г. Р. Костные морфогенные белки. *Факторы роста* 2004; 22: 233-41. [Электронный ресурс] Режим доступа <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15621726/>
8. Смильде Б.Дж., Ботман Э., де Рюйтер Р.Д., Смит Дж. М., Теуниссен Б.П., Любберс В. Д. и др. Мониторинг и лечение прогрессирующей фибродисплазии: современные перспективы. *Orthop Res Rev.* 2022;14:113-20. [Электронный ресурс] Режим доступа <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9035442/>
9. Garrod AE. The initial stage of myositis ossificans progressiva. *St.Bartholomew's Hospital Reports* 1908; 43: 43–9. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=St.Bartolomew%27s+Hospital+Reports&title=The+initial+stage+of+myositis+ossificans+progressiva&volume=43&publication_year=1908&pages=43-9&
10. Stone Man Syndrome | Pivotal Motion Physiotherapy Available [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://pivotalmotion.physio/stone-man-syndrome-fibrodysplasia-ossificansprogressiva/>

Сведения об авторе статьи:

Батыршин Айрат Альбертович - студент ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: Paramedic_bat@mail.ru