

Несовершенный остеогенез

Белорусский государственный медицинский университет

Несовершенный остеогенез (*osteogenesis imper-fecta*) это наследственное заболевание, характеризующееся уменьшением костной массы (вследствие нарушения остеогенеза), что приводит к повышенной ломкости костей и часто сопровождается голубой окраской склер, аномалиями зубов (несовершенный дентиногенез), прогрессирующим снижением слуха. Частота заболевания колеблется от 1-2: 100000 до 6-7: 100000 в зависимости от типа несовершенного остеогенеза. В настоящее время выделяют VIII типов заболевания, VII и VIII типы были идентифицированы и описаны в 2006 году. Тип наследования при I-V типах – аутосомно-доминантный, больные наследуют мутантный ген от родителей, но чаще (приблизительно в 60% случаев) возникают спонтанные мутации. Для VI типа несовершенного остеогенеза тип наследования не установлен, VII и VIII наследуются по аутосомно-рецессивному типу [2].

В основе несовершенного остеогенеза I-V типов лежат мутации в одном из генов, кодирующих синтез коллагена 1 типа (COL1A1 и COL1A2). Гены расположены на 7-й (7q 22.1) и 17-й хромосомах (17q 21.3-22), соответственно. Мутации в генах CRTAP (*cartilage - associated protein*) и LEPRE1 (*prolyl 3-hydroxylase 1*) ответственны за развитие редких и часто тяжелых случаев несовершенного остеогенеза (VII и VIII типов). Не известны мутации для несовершенного остеогенеза V и VI типов. В результате мутаций синтезируется недостаточное количество коллагена или нарушается его структура. Коллаген 1 типа входит в состав костей, сухожилий, связок, кожи и других соединительных тканей [1, 4].

Заболевание имеет значительную вариабельность, от внутриутробной гибели плода до минимальных клинических проявлений. Клиническая картина характеризуется повышенной ломкостью костей уже при минимальных нагрузках, переломы могут возникать и спонтанно. При тяжелом поражении уже внутриутробно происходят множественные переломы, включая и переломы ребер. Многие пациенты страдают из-за деформации грудной клетки, укороченных, деформированных конечностей, формирующихся ложных суставов, вследствие чего развивается выраженная низкорослость. При легком течении заболевания возникают лишь отдельные переломы конечностей, частота которых уменьшается после пубертатного периода. В этом случае деформации после переломов не характерны, однако могут быть компрессионные переломы позвоночника, сколиоз. Для всех типов заболевания характерным является остеопения и склонность к прогрессирующей деформации скелета. Экстраскелетные симптомы проявляются голубыми склерами, нарушением образования дентина зубов, легким разрушением зубов («янтарные зубы»), прогрессирующей тугоухостью в юношеском возрасте, разболтанностью суставов, контрактурами, мышечной гипотонией, повышенной частотой пупочных и паховых грыж, врожденными пороками сердца, пролапсами аортального и митрального клапанов, дилатацией корня аорты, нефролитиазом [5].

В своей демонстрации мы приводим случай несовершенного остеогенеза II типа, который относится к наиболее тяжелым формам заболевания, так как у больных уже внутриутробно возникают переломы ребер, трубчатых костей, черепа и позвоночника. Типичные изменения костей можно обнаружить с 13-14 недели гестации при проведении пренатального ультразвукового обследования. Уже при рождении у таких детей отмечаются искривления и укорочения конечностей, множественные костные мозоли на местах переломов, деформация грудной клетки. Кроме того, рано развивается макроцефалия с

расширением черепных швов, выявляется большое количество непостоянных, так называемых вормиевых косточек черепа. Эти дети низкорослые и маловесные для срока гестации. Характерный признак - это голубые склеры. Более 60% больных умирают в первые дни после рождения, 80% - в первые недели жизни, очень редко больные доживают до 1 года. Причиной смерти являются дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, внутрочерепные кровоизлияния [3].

Диагноз несовершенный остеогенез основывается на данных семейного анамнеза, клинических данных, результатах рентгенологического обследования; возможно проведение гистоморфометрического исследования при биопсии подвздошной кости; структуры коллагена 1 типа, синтезируемого дермальными фибробластами *in vitro* (биопсия кожи), молекулярно-генетического анализа.

Целью лечения несовершенного остеогенеза является улучшение минерализации костей, предотвращение развития переломов, максимально возможное восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни. Применяется хирургическое лечение переломов, остеосинтез, ЛФК, физиотерапия. Медикаментозное лечение включает назначение бифосфонатов, гормона роста, препаратов кальция и витамина Д, лечение осложнений. Разрабатываются методы генной терапии [2, 5].

Приводим собственное клиническое наблюдение.



1/4/p>

Больная В, в возрасте 9-ти месяцев поступила в ОпТРЗ ДГКБ г. Минска 12.03.2009. Доставлена в стационар бригадой СМП с диагнозом: состояние после клинической смерти, гидроцефалия, несовершенный остеогенез.

пз анамнеза, со слов матери, за 30 минут до поступления ребенок перестал дышать без видимых причин и посинел. Родители проводили закрытый массаж сердца и дыхание рот в рот. Бригадой СМП вводились атропин и преднизолон.

пз анамнеза жизни: ребенок от 4-й беременности, 1-х родов. Первые две беременности закончились медицинским абортom. Третья беременность была прервана по медицинским показаниям в сроке 21 недели в связи с диагностированными пренатально множественными врожденными пороками развития плода (ВПС, расщелина твердого и мягкого неба).

Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания в сроке гестации 18-19 недель, по поводу чего мать находилась на стационарном лечении. На 19 -й неделе беременности при проведении плановой сонографии плода были выявлены множественные переломы костей и ВПС. Матери было предложено прерывание беременности, однако она

категорически отказалась. Отец ребенка соматически здоров, мать страдает артериальной гипертензией, нарушением жирового обмена, эндемическим зобом и миопией.

В сроке гестации 274 дня было выполнено экстренное кесарево сечение в связи с преждевременным излитием околоплодных вод. Масса тела ребенка при рождении 3200 г., длина - 46 см, оценка по шкале Апгар 7/8. Состояние ребенка при рождении расценено как крайне тяжелое в связи с множественными переломами. Была произведена иммобилизация нижних конечностей гипсовой лангетой и верхних конечностей – мягкой бинтовой повязкой. По тяжести состояния ребенок переведен в ОпТРРНПЦ «Мать и дитя», где в 1-е сутки была диагностирована внутриутробная пневмония. Прогрессирующее развитие дыхательной недостаточности явилось показанием для перевода больной на пВЛ, которая продолжалась 3 суток.

На рентгенограмме скелета и органов грудной клетки в этот период выявлены множественные переломы длинных трубчатых костей, ребер, ключицы, а также снижение пневматизации легочной ткани в верхних отделах правого легкого.

При УЗп головного мозга обнаружены множественные кисты сосудистого сплетения.

При проведении ЭхоКГ выявлены ВПС (ДМПП до 5 мм) с тенденцией к объемной перегрузке правых отделов сердца и дополнительная хорда левого желудочка. На ЭКГ определялись стабильный синусовый ритм, выраженное отклонение ЭОС вправо. УЗп органов брюшной полости и почек патологии не выявило. Скрининг на фенилкетонурию и гипотиреоз - отрицательный.

Больной был выставлен клинический диагноз: несовершенный остеогенез, остеохондродисплазия. Множественные переломы верхних и нижних конечностей, ребер; вялый парез левой руки. Врожденная пневмония с ДНЗ. Церебральная ишемия смешанного генеза. Множественные кисты сосудистого сплетения головного мозга. Ребенок получал соответствующую этиотропную и симптоматическую терапию.

По стабилизации состояния на 10-е сутки девочка была переведена в педиатрическое отделение новорожденных с перинатальной патологией ЦНС ГУ РНПЦ «Мать и дитя». За время пребывания в центре: общие анализы крови и мочи - без патологии; стандартные биохимические показатели, включая кальций, фосфор, щелочную фосфатазу, также были в пределах нормы. В динамике ребенку была выполнена повторная рентгенограмма скелета, на которой выявлены множественные переломы в стадии консолидации. При проведении компьютерной томографии головного мозга была обнаружена диспропорция костей черепа, истончение и остеопороз костей свода черепа, киста прозрачной перегородки. На ЭЭГ зафиксирована десинхронизация коркового ритма. Офтальмологический осмотр выявил ангиопатию сетчатки. Медико-генетическое обследование включало: 1) определение кариотипа ребенка-46, XX; 2) селективный скрининг проб крови и мочи, который не выявил наличия наследственных нарушений; 3) определение уровня аргининсульфатазы А в сыворотке крови - в пределах нормальных значений, что позволило исключить наличие муколипидозов 2 и 3 типов, 4) исследование концентрации кальция, фосфора и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови – без отклонений, что позволило исключить диагноз гипофосфатазии. (медико-генетическое заключение).

Особенности состояния костной ткани ребенка, включающие остеопороз, истончение кортикального слоя, истончение костей черепа, переломы длинных трубчатых костей, имевшихся внутриутробно у плода, наличие которых было установлено внутриутробно, характерны для генетически обусловленной патологии-несовершенного остеогенеза. В возрасте 1 месяца 10 дней ребенок был выписан домой под наблюдение участкового педиатра. В 5-ти месячном возрасте у девочки отмечался закрытый поднадкостничный

перелом левой ключицы без смещения. В возрасте 8 месяцев ребенок планово находился на лечении в отделении для детей с перинатальной патологией нервной системы РНПЦ «Мать и дитя» по поводу глубокой задержки психо-моторного развития. Биохимические лабораторные исследования в этот период не выявили отклонений от нормы, но однако при проведении УЗп почек и мочевого пузыря были обнаружены признаки двустороннего нефрокальциноза.

При поступлении в ОпГРЗ ДГКБ состояние было расценено как крайне тяжелое, обусловленное легочно-сердечной недостаточностью. Девочка без сознания, зрачки широкие, на свет реагируют вяло. Кожные покровы с серо-цианотичным оттенком, ригидности затылочных мышц нет. Дыхание поверхностное, аритмичное, равномерно ослаблено с обеих сторон, ЧД 20. Тоны сердца глухие, ЧСС 120. Печень + 5 см. В экстренном порядке была проведена интубация трахеи и начата пВЛ. На 3-и сутки пребывания в стационаре у ребенка развилось желудочно-кишечное кровотечение. По желудочному зонду получено 50 мл геморрагической жидкости, отмечался дегтеобразный стул в течение 2 дней. Уровень гемоглобина снизился до 70 г/л, в связи с чем проводилось переливание отмытых эритроцитов, вводили ϵ – аминокaproоновую кислоту, глюконат кальция, этамзилат. На фоне проведенной терапии желудочно-кишечное кровотечение было купировано.

На 5-ые сутки присоединилась вентилятор-ассоциированная пневмония, подтвержденная рентгенологически. В динамике состояние больной прогрессивно ухудшалось: развился отек легких, ателектаз верхней доли правого легкого.

За время пребывания в стационаре изменения в общем анализе крови характеризованных лейкоцито-зом от 10,7 до 17,1x10⁹/л, нейтрофилезом с палочкоядерным сдвигом влево, токсической зернистостью нейтрофилов, СОЭ колебалась от 5 до 14 мм в час. Общие анализы мочи без патологии. Проба Сулковича: от (++) до (++++). В биохимических анализах крови показатели в пределах нормы, но отмечалась тенденция к повышению уровня кальция до 2,79 – 2,84 ммоль/л.

На КТ головного мозга, лицевого черепа, позвоноч-ника выявлено: картина выраженной внутренней гидроцефалии головного мозга. Легкая наружная гидроцефалия. Оболочечные гигромы лобно-височных областей. Передний подвывих С3 со стенозом позвоночного канала. Множественные переломы чешуи височных и затылочной костей черепа. Атрофия головного мозга.

При УЗп органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря отмечено: увеличение линейных размеров печени, признаки двустороннего нефрокальциноза.

На основании всех полученных данных был выстав-лен клинический диагноз:

Несовершенный остеогенез II типа, осложнившийся гидроцефалией и атрофией головного мозга, вследствие перенесенных внутриутробных внутричерепных кровоизлияний. Множественные деформации костного скелета вследствие перенесенных множественных переломов. Нefрокальциноз. Глубокая ЗПМР. Резкая задержка темпов физического развития. Анемия II степени смешанного генеза. ВПС (вторичный ДМПП), дополнительная хорда левого желудочка.

В настоящее время состояние ребенка остается крайне тяжелым, находится на пВЛ, получает симптоматическую терапию.

Особенность данного случая заключается в том, что диагноз несовершенного остеогенеза был выявлен уже на 19 неделе беременности при плановой сонографии. Отказ матери прервать данную беременность привел к рождению ребенка в крайне тяжелом состоянии, из которого он не вышел в течение всех 10 месяцев своей жизни.

Учитывая тяжесть II типа несовершенного остеогенеза, рано формирующуюся при нем тяжелую инвалидность, неблагоприятный прогноз для жизни необходимо более тщательно проводить уже на антенатальном уровне первичную профилактику данного наследственного заболевания с привлечением специалистов различного уровня с целью прерывания беременности и последующим медико-генетическим консультированием семейной пары.

Литература

1. Byers, P.H. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI) / P.H. Byers [et al.] // *Genetics in Medicine* 2006. Vol. 8, № 6. P. 383–388.
2. Byers, P.H. Osteogenesis imperfecta / P.H. Byers, R.D. Steiner // *Annu Rev. Med.* 1992. № 43. P. 269–282.
3. Cole, W.G. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta / W.G. Cole, R. Dagleish // *J Med. Genet.* 1995. Vol. 32. P. 284–289.
4. Lund, A.M. Bone mineral content and collagen defects in osteogenesis imperfecta / A.M. Lund [et al.] // *Acta Paediatr.* 1999. № 88. P. 1083–1088.
5. Rauch, F. Osteogenesis imperfecta / F. Rauch, FH. Glorieux // *The Lancet.* 2004. Vol. 363, № 9418. P. 1377–1385