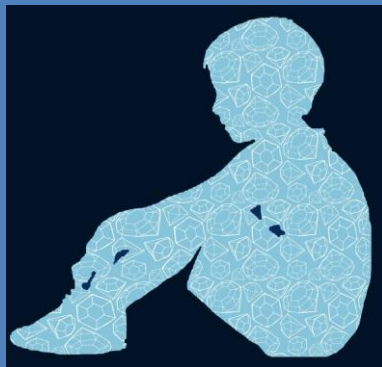


НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ В НЦЗД



ФГБНУ «Научный центр
здоровья детей»
г. Москва,
Ломоносовский проспект
2, стр. 1, 119991
Тел: 8 (926) 109-64-42
8 (916) 764-78-44
e-mail:
guzall_2404@mail.ru



ИНФОРМАЦИОННЫЙ БУКЛЕТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ДЛЯ ИХ РОДИТЕЛЕЙ И ОПЕКУНОВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Несовершенный остеогенез, также известный как болезнь «хрустального человека» - является наследственным генетическим заболеванием соединительной ткани, причина которой связано либо с дефектом строения коллагена, то есть либо нарушение его первичной структуры или недостаточное его количество, вызвано мутацией в генах COL1A и COL1A2, которые выявляются в 90 % случаев, но 10% вызвано другими редкими мутациями (подробнее в разделе генетика). Также, за последние 10 лет выявлены другие причины возникновения заболевания, не связанные с коллагеном I типа (однако эти причины встречаются крайне редко).

Клинические признаки несовершенного остеогенеза обычно включают в себя ломкость костей, тем самым снижение материальной прочности костей, приводящие к восприимчивости переломам, костным деформациям. Другие клинические симптомы, такие как низкий рост, голубые склеры, гипермобильность и разболтанность суставов, тонкая и ранимая кожа, несовершенный дентиногенез и прогрессирующая потеря слуха, встречаются в различной степени выраженности в зависимости от типа и степени тяжести заболевания. Степень тяжести заболевания варьирует очень сильно, от легкой степени (минимальное количество переломов с нормальным ростом, без видимыми деформациями костей) до тяжелой летальной степени.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (распространенность заболевания)

Частота возникновения несовершенного остеогенеза при рождении около 6-7 случаев на 100.000 тыс. [данные от 1993г], однако частота возникновения и распространенности данного заболевания различается в зависимости от типа заболевания (в связи с случаями летальности).. Несовершенный остеогенез I типа и IV типа составляют около половину от всех случаев возникновения заболевания. В 1979 году Sillence (Австралия, 1979г) была предоставлена информация о распространенности заболевания, для I типа встречаемость 3-4/100000, 3,5/100.000, а для II типа и III типа несовершенного остеогенеза 1-2/100.000.

По оценке специалистов США, распространенность Н.О. от 25 тыс до 50 тыс. человек.

Н.О. встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, также, как у разных расовых и этнических групп.

Какие типы несовершенного остеогенеза существуют?

Какие внешние признаки и изменения в организме характерные для каждого из типов?

ТИПЫ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Несовершенный остеогенез отличается большим спектром клинических проявлений. Некоторые проявления связаны с возрастом и не будут обнаружены у новорожденного или у ребенка младшего возраста. Рассмотрим все клинические признаки по типам несовершенного остеогенеза. Классификация на типы, предложена врачом Дэвидом Силленсом (1979г), которым пользуются и по настоящее время. Данная классификация основывалась на клинических признаках и результатов рентгенологического исследования людей с несовершенным остеогенезом.

Тип I: НЕДЕФОРМИРУЮЩИЙ ТИП С ГОЛУБЫМИ СКЛЕРАМИ

- Самая легкая и самая распространенная форма заболевания, среди всех пациентов с несовершенным остеогенезом данный тип составляет около 50 %.
- Характеризуется легкой степенью хрупкости костей, относительно меньше наблюдаются эпизодов переломов костей. Деформации костей конечностей чаще всего умеренные или могут совсем отсутствовать. Деформации позвоночника обычно не характерны для данного типа и если развивается сколиоз, то вероятнее всего имеет идиопатический характер.
- Первые переломы костей обычно возникают с момента начала ходьбы, т.е. когда увеличивается осевая нагрузка на нижние конечности и подвижность ребенка.
- Частота переломов значительно сокращается к моменту завершения периода роста, в связи с закрытием зон роста в костях и уменьшением темпа обмена веществ в костной ткани. Однако переломы костей могут обновиться к старческому возрасту, вследствие возрастных и гормональных изменений костной ткани.
- Голубые склеры встречаются почти всегда.



- Рост ребенка обычно средне статического уровня или немного может быть короче для своего возраста.
- Большая степень потери слуха. Обычно первые проявления начинаются в подростковом периоде. Необходимы регулярные аудиологические скрининги.
- Несовершенный дентиногенез встречается очень часто. По данным некоторых исследований, пациенты с I типом в сочетании с несовершенным дентиногенезом, в сравнение с теми у которых отсутствует несовершенный дентиногенез, имеют больше риска рождения с переломами костей (25% на 6%). Также, пациенты с НО сочетанные с несовершенным дентиногенезом характеризуются более частыми случаями переломов костей, низкими показателями длины тела и тяжелыми деформациями костей скелета. Хотя обе группы имеют одинаковую частоту встречаемости гипермобильности суставов, легкое образование синяков, глухоту и дислокацию суставов.
- Головокружение может быть одним из симптомов, которые тоже наблюдается у пациентов с I типом несовершенного остеогенеза
- Данный тип обычно с доминантным типом наследования, однако могут быть и спонтанные мутации.
- По данным анализа биопсии кожи, выявляются снижение количество коллагена I типа. Структура коллагена в норме.
- Лечение бисфосфонатами не всегда показано (необходимо учитывая тяжесть заболевания: степень остеопороза и частота переломов)
- Лечение в основном направлено на максимизацию мобильности (подвижности) и в повышение массы

костной ткани и развитие мышечной силы. Чем раньше начнется реабилитационная программа (физические упражнения, плавание и др), тем лучше будут последствия.

Тип II: ПЕРИНАТАЛЬНО ЛЕТАЛЬНЫЙ ТИП

- Все изменения со стороны скелета, суставов и другие системные изменения внутренних органов при данном типе очень тяжелые.
- При ультразвуковом исследовании плода на 18-20 неделе беременности обычно выявляются характерные признаки болезни: укороченные и искривленные конечностей и недостаточная оссификация мозговой и лицевой части черепа. Могут также быть признаки переломов ребер, которые приводят к их деформации и уплощению. В комбинации данных признаков с загнутыми костями длинных трубчатых костей (гармошкообразные) свидетельствуют о крайне тяжелом типе несовершенного остеогенеза II – A типа (Sillence 1984).
- У некоторых детей фенотип т.е. внешние признаки могут быть менее тяжелые, такие пациенты по классификации соответствует II B типу несовершенного остеогенеза
- При рождении дети имеют массу и длину тела не превышающие 5 перцентиля, бедра в отведенном и в положении наружной ротации (поза лягушки).
- Склеры обычно темно-синего или серого цвета.
- Грудная клетка маленького размера, в связи с этим наблюдается недостаточность пищеварения и дыхания (легкие недоразвиты), также за счет болевого синдрома наблюдается ограничения движения экскурсии грудной клетки, тем самым данные изменения приводят к дыхательной недостаточности.
- Описаны и случаи нейропатологии: миграция мозгового вещества или изменения белого вещества мозга, было описано в несколько случаях.
- Наблюдается чрезмерное потоотделение, бледность, беспокойство при прикосновении и ограничение движения конечностей, из за болевого синдрома, вследствие множественных переломов.
- Обычно новорожденные с данным типом проживают несколько недель, обычно смерть наступает в следствии сердечно-дыхательной недостаточности
- По опыту (Sillence и van Dijk) применение у таких детей циклического внутривенного памидроната не показано, в связи с очень тяжелой недостаточностью развития костей и ограничение движения суставов лишает ребенка на дальнейшее выживаемость, большинство умирает по прошествии нескольких недель с момента рождения (от дыхательных и сердечно-сосудистых осложнений), однако в любом случае терапия бисфосфонатами решается в индивидуальном порядке. В настоящее время исследуются (находятся на клинических испытаниях и в лабораториях) возможные фармакологические препараты, которые будут спасением для таких детей
- Необходимо родителям ребенка с данным типом заболевания, консультация генетика при планировании следующей беременности.

Тип III: ПРОГРЕССИВНО ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ТИП

- Данный тип является тяжелой формой несовершенного остеогенеза.
- Пациенты обычно уже рождаются с множественными переломами костей и деформациями, которые прогрессивно приводят к деформациям скелета. Степень ломкости костей и количество переломов варьирует очень сильно.
- В общем, данные дети рождаются ближе к своему гестационному сроку, с нормальными весо-ростовыми показателями, но укорочение длины тела может и быть, вследствие деформации конечностей при рождении.
- Также наблюдается проблемы с дыханием, вследствие маленькой грудной клетки и недоразвитием легких.
- Голова обычно выглядит большой относительно размеров тела, наблюдается характерная треугольная форма лица, вследствие недоразвития костей лицевой области черепа.
- Хотя пациенты и рождаются с голубыми склерами, во многих наблюдениях с возрастом ребенка цвет склер становился менее голубым (Sillence et al 1986).
- Все пациенты обычно низкого роста (антропометрические показатели менее 3 перцентиля).
- Очень часто встречаются случаи искривления позвоночника, компрессионные переломы

позвоночника, с детского возраста прогрессивно развивается кифосколиоз и деформация грудной клетки.

- Нарушения слуха не наблюдалось и не описано у детей с данным типом.
- Несовершенный дентиногенез может встречаться в различной степени выраженности.
- При рождении у пациентов при рентгенологическом исследовании можно выявить генерализованную остеопению, множественные переломы, искривления и деформации костей. В течение недель-месяцев кости могут приобрести внешний вид «плоских-костей». Ребра тонкие, остеопенические и прогрессивно искривляются с развитием платиспондилии (рентгенодиагностический признак: увеличение поперечных размеров тел позвонков, обычно в сочетании с уменьшением их высоты (бревиспондилией)).
- Также наблюдается характерный признак, множественные шовные кости черепа (общее название добавочных костей черепа), образующихся по ходу черепных швов, хотя они могут не визуализироваться с рождения
- Большинство случаев данного типа вызвана мутацией в коллагене I типа. Очень часто данные мутации спонтанные.
- Генетическая консультация при планировании беременности рекомендуется в обязательном порядке у семей, где уже имеется ребенок с данным типом несовершенного остеогенеза.
- Основная цель лечения заключается в уменьшении эпизодов переломов костей, очень важно вовремя поставить диагноз и начать лечение чем раньше, тем лучше. В обязательном порядке, наряду с медикаментозной терапией необходима активная реабилитация, т.е. максимизировать мобильность и функциональность ребенка, увеличить массу костной ткани и мышечную силу, использовать по больше упражнений и физической активности, как это возможно.
- Учитывая частое возникновение деформации костей конечностей, необходимо проведение оперативных вмешательств с целью устранения деформации костей. Предотвращения прогрессирования сколиоза и других деформации позвоночника является очень важной, потому что, это основная причина инвалидизации и приводящая к массе осложнений пациентов к проблемам с дыхательной системы (заболевания легких и бронхов).

IV ТИП: НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

- Степень поражения больных при данном типе средняя.
- Пациенты характеризуются повторными переломами костей, остеопорозом и различной степенью деформациями длинных трубчатых костей (верхние и нижние конечности) и позвоночника.
- У ребенка переломы костей могут отсутствовать до тех пор, пока он не начнет ходить. Число переломов может варьироваться по степени тяжести от относительно небольшого числа переломов, характерно и для первого типа несовершенного остеогенеза, до более тяжелых проявлений, схожих с несовершенным остеогенезом третьего типа.
- Наблюдается задержка роста, степень которого тоже варьирует от незначительного до тяжелого.
- Дугообразное искривление трубчатых костей встречается достаточно часто, однако, степень его проявления меньше, нежели при третьем типе.
- Цвет склер при рождении может иметь голубоватый оттенок, который становится приближенный более к нормальному цвету (белый) в периоде развития ребенка.
- Потеря слуха встречается не так часто.
- Пациенты у которых наблюдается несовершенный дентиногенез имеют 5 раз больше риска развития базилярной импресии (Sillence 1994), наблюдалось около 30% пациентов с данным синдромом, 16% из которых имели асимптоматический характер.
- Наследование данного типа обычно происходит по аутосомно-доминантному типу, но описаны аутосомно-рецессивный тип (van Dijk et al 2010) и X сцепленный вариант (van Dijk et al 2013),
- Основная цель лечения заключается в уменьшении эпизодов переломов костей, очень важно вовремя поставить диагноз и начать лечение чем раньше, тем лучше. В обязательном порядке, наряду с медикаментозной терапией необходима активная реабилитация, т.е. максимизировать мобильность и функциональность ребенка, увеличить массу костной ткани и мышечную силу, использовать по больше упражнений и физической активности, как это возможно.
- Учитывая частое возникновение деформации костей конечностей, необходимо проведение

оперативных вмешательства с целью устранения деформации костей. Предотвращения прогрессирования сколиоза и других деформации позвоночника, потому что это ведет основной инвалидизации и осложнений пациентов к проблемам с дыхательной системы (заболевания легких и бронхов).

Тип V: НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ КОСТНЫМИ МОЗОЛЯМИ

- Характерными признаками данного типа заболевания являются:
 - оссификация (лучево-локтевой) межкостной мембраны предплечья
 - дислокация головки лучевой кости
 - образование гиперпластических костных мозолей
 - метафизарные рентгеноплотные полосы
 - аутосомно-доминантное наследование (наблюдаются и спонтанные мутации)
 - характерные гистологические изменения при костной биопсии: сетчатообразный и ламеллярный паттерн
- У всех пациентов с данным типом выявляют одну и ту же мутацию, мутации в гене кодирующий IFITM5 (interferon-induced transmembrane protein 5) [MIM614757], который также именуется как BRIL (bonerestricted IFITM-like protein) (данная мутация была выявлена у 19 пациентов из Кореи, у 2 пациентов из Германии и у 42 пациентов из различных стран, включая Европу, Среднюю Азию, Северную, Центральную и Южную Америку с V типом несовершенного остеогенеза).
- Пациенты с V типом не имеют голубых склер
- Хрупкость костей и деформации костей конечностей и позвоночника средней степени тяжести. Сколиоз может развиваться у более чем половины пациентов.
- Нарушение слуха встречается очень редко, однако может наблюдаться у некоторых пациентов. Г
- енерализованная слабость и подвижность суставов не наблюдается, мягкие ткани такие как кожа, сухожилия и фасции более прочные и имеют нормальную текстуру чем при других типах несовершенного остеогенеза.

• ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ КОСТНЫЕ МОЗОЛИ И АНОМАЛЬНАЯ ОССИФИКАЦИЯ

В норме костные мозоли образуются на поверхности костных сегментов в процессе заживления после переломов или остеотомии. При V типе Н.О., костные мозоли образуются в избыточном количестве на местах переломов, однако сообщались случаи образования костных мозолей без предшествующих переломов костей, тем самым приводя к деформациям оси конечностей. Однако не у всех пациентов с V типом развивается гиперпластические костные мозоли после переломов и операции, они могут возникать также и спонтанно, Цейтлин и др. сообщил что у одного пациента наблюдалось образование 9 гиперпластических костных мозолей после 35 переломов нижних конечностей. Гиперпластические мозоли чаще всего поражает длинные трубчатые кости, в частности бедренные кости. Рентгенологически данные образования необходимо дифференцировать от остеосаркомы, юкстакортикальных миозитных оссификаций и остеохондромы. Компьютерная и магнитно-резонансная томография может помочь в постановке диагноза.

- Лечение не отличается как и при других типах несовершенного остеогенеза, применяются внутривенные введения бисфосфонатов - памидроновой кислоты. Очень важным моментом является ортопедическое сопровождение пациента, в связи с большим риском развития деформации костей конечностей вследствие переломов и развития гиперпластических костных мозолей, потому что это приводит к нарушению оси конечности и нарушению механики работы конечности и тем самым снижает качество жизни. Оперативные вмешательства необходимо всегда проводить с осторожностью, в связи с высоким риском образованием гиперпластических мозолей и после остеотомии, однако необходимо учитывать и риск перелома на месте образования деформации конечности и замещения нормальной костной ткани гиперпластическими костными мозолями.

Тип VI: НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ ВАРЬИРУЮЩИЙ ОТ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ДО ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МИНЕРАЛИЗАЦИЕЙ КОСТНОЙ ТКАНИ

- VI тип встречается крайне редко. Степень тяжести может варьировать от средней степени до тяжелой степени течения заболевания, имеет очень схожие клинические признаки с IV типом несовершенного

остеогенеза.

- Генетическая мутация находится в гене SERPINF1, который вызывает VI тип заболевания, при котором доказано, что потеря функциональной активности SERPINF1 гена ведет к повышению функции остеокластов и повышенная резорбция (разрушение) костной ткани.
- По данным биопсии костной ткани у таких пациентов, наблюдается очень пониженная минерализация костей. А мы знаем что бисфосфонаты откладываются именно на минерализованной поверхности костной ткани и по своим дальнейшими механизмами повышают минерализацию костной ткани. Поэтому у пациентов с VI типом несовершенного остеогенеза терапия бисфосфонатами мало эффективна.
- В настоящее время имеется опыт применения (4 пациентов) генно-инженерного препарата, моноклональных антител к RANKL – Деносумаба, за короткое время (2 года) наблюдения за данными пациентами, показал свою эффективность и безопасность. Данные клинического наблюдения продемонстрировали новый терапевтический подход к лечению несовершенного остеогенеза VI типа.

Чаше всего в интернет ресурсах вы найдете VII тип, VII тип и даже XV тип несовершенного остеогенеза. В связи с тем, что за последние 10 лет число выявленных генетических мутаций выросло до 17, число типов несовершенного остеогенеза выросло также до 17 типов. Для того чтобы не было путаницы, в 2009 году при собрании Международного комитета номенклатуры конституциональных нарушений скелета (INCDS), было предложено разделить типы в 5 групп, добавив V тип несовершенного остеогенеза. Все новые нарушения и все известные молекулярные нарушения которые в дальнейшем увеличат генетическую гетерогенность заболевания будут распределены как подтипы следующих фенотипических групп.. В дополнение к данной классификации, была присоединена большая группа синдромов которые также сопровождаются с пониженной минеральной плотностью костей и имеют перекрестную клиническую картину с несовершенным остеогенезом. Эти синдромы могут сопровождаться как самостоятельно с симптомами хрупкости костей и остеопорозом, так и с дополнительными симптомами, такими как множественные контрактуры суставов как при синдроме Брука 1 и 2 тип.

Данная информация была подготовлена врачом педиатром, сотрудником ФГБНУ «Научного центра здоровья детей» Яхяевой Гузал Тахировной.

**Возникли вопросы??
Пишите или звоните,
мы постараемся на
них ответить**

**Для более детальной
информации пожалуйста
обращайтесь:**

**ФГБНУ «Научный центр
здоровья детей»
г. Москва, Ломоносовский
проспект 2, стр. 1, 119991
Тел: 8 (926) 109-64-42
8 (916) 764-78-44
e-mail: guzall_2404@mail.ru**

