

БОЛЕЗНЬ ЛОБШТЕЙНА-ВРОЛИКА ИЛИ НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Брацун Анастасия Дмитриевна

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Лопатин Николай Александрович

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Гордеев Андрей Антонович

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Колесникова Юлия Андреевна

студент, Пермский Государственный Медицинский Университет им. ак. Е.А. Вагнера РФ, г. Пермь

Аннотация. Болезнь Лобштейна-Вролика — это наследственная дисплазия соединительной ткани, характеризующаяся хрупкостью костей и деформациями конечностей. Частота встречаемости у новорожденных 7,2:10000, наиболее распространен 4 тип.

Abstract. Lobstein-Vrolik disease is a hereditary connective tissue dysplasia characterized by fragility of bones and limb deformities. The incidence in newborns is 7.2: 10000, the most common type is 4.

Ключевые слова: Несовершенный остеогенез, деформация, перелом, коллаген 1-типа, остеотомия.

Keywords: Osteogenesis imperfecta, deformity, fracture, type 1 collagen, osteotomy

Несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна—Вролика, несовершенное костеобразование, osteogenesis imperfecta) — это наследственное заболевание, которое проявляется повышенной ломкостью костей, вызвано мутациями в генах коллагена I типа, обусловлено нарушением функции остеобластов, и приводит к нарушению эндостального и периостального окостенения. В основном болезнь наследуется по аутосомно-доминантному пути, но бывают редкие случаи - аутосомно-рецессивные и связанные с X-хромосомой формы заболевания. В 85 % случаев заболевание возникает в следствие мутации в генах COL1A1 и COL1A2, которые отвечают за синтез коллагена 1-го типа, в остальных случаях оно развивается из-за мутаций в генах белков, отвечающих за регуляцию синтеза коллагена, формирование коллагеновых волокон и функционирование остеобластов. Основные проявления затрагивают опорно-двигательный аппарат — частые переломы, прогрессирующие деформации длинных костей, ребер и позвоночника, нарушение роста, гиперэластичность суставов, мышечная слабость. К основным внескелетным признакам относятся несовершенный дентиногенез, измененный

цвет склер, кондуктивные или нейросенсорные нарушения слуха. Среди самых редких проявлений системного характера заболевания можно выделить изменения со стороны сердечно-сосудистой (расширение корня аорты, клапанные нарушения) и дыхательной систем. [1]

Заболевание возникает в результате нарушения синтеза коллагена 1-го типа. Коллаген 1-го типа — это основной белок межклеточного вещества в костях, коже и связках. Он составляет примерно одну треть всего белка в организме. Он представляет собой тройную спираль, которая состоит из двух $\text{pro-}\alpha 1$ -цепей и одной $\text{pro-}\alpha 2$ -цепи, которые синтезируются из генов COL1A1 и COL1A2 соответственно. В следствие мутаций измененная α -цепь медленнее проходит процесс фолдинга, из-за этого ферменты, осуществляющие посттрансляционную модификацию, дольше взаимодействуют с α -цепью и нарушают ее структуру. Данные изменения ведут к нарушению экзоцитоза и сшивания молекул коллагена в фибриллы, что может при водить к включению механизма апоптоза. В результате данных изменений формируются аномальные коллагеновые волокна, из-за которых нарушается архитектура костной ткани. Возможно, эти процессы влияют и на ремоделирование кости. У пациентов с тяжелыми формами несовершенного остеогенеза количество остеокластов и остеобластов увеличивается, это говорит о том, что процессы ремоделирования кости ускоряются.

За последние годы в результате изучения генома больных с болезнью Лобштейна—Вролика были установлены новые причины развития заболевания: мутации в генах белков, которые участвуют в посттрансляционной модификации, присоединении шаперона, фолдинге и сшивании коллагена. Обнаружение новых генов значительно расширило понимание клеточного и биологического патогенеза развития несовершенного остеогенеза. У больных несовершенным остеогенезом также найдены изменения и в процессе формирования костной ткани, которые связаны не с коллагеном, а с нарушением минерализации кости, дифференцировки и функционирования остеобластов. Были найдены аутосомно-рецессивные, X-связанные и дополнительные аутосомно-доминантные пути наследования. [2] Типичный признак для данной патологии — это склонность к переломам длинных трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме; причем чем раньше возникают проявления, тем тяжелее протекает заболевание. Другие аномалии: укорочение и искривление верхних и нижних конечностей вследствие переломов, мышечные атрофии, разболтанность или контрактуры суставов, голубые склеры, желто-коричневый цвет зубов, деформации позвоночника и грудной клетки, длительное незаращение родничков и швов черепа, преобладание за счет этого мозгового черепа над лицевым, отосклероз. Переломы неплохо срастаются с образованием костной мозоли. Нехарактерны переломы черепа. Дети мало двигаются, отстают в соматическом развитии.

По срокам манифестации заболевания выделяют:

1. Раннюю форму (Вролика) — переломы при этом возникают внутриутробно или сразу после рождения малыша.
2. Позднюю форму (Лобштейна) — когда переломы возникают после начала ходьбы.

На сегодняшний день классификация Sillence чаще всего используется в клинической практике.

I тип — это самая легкая форма, для нее характерны частые переломы, синие склеры и явное нарушение слуха. Переломы появляются в раннем возрасте, когда ребенок только начинает ходить, их частота снижается после завершения роста. Деформации конечностей возникают довольно редко, часто у пациентов нормальный рост. Несовершенный дентиногенез встречается очень редко.

II тип — перинатально летальная форма; которая характеризуется наиболее тяжелыми проявлениями, если ребенку удастся выжить в родах. Множественные переломы появляются уже на внутриутробном этапе. Конечности обычно короткие и имеют дугообразную форму. Смерть наступает из-за дыхательной недостаточности вследствие маленькой грудной клетки, переломов ребер и пневмонии, связанной с коллаген-ассоциированной аномалией строения легочной ткани.

III тип - характеризуется прогрессирующими деформациями конечностей. Больные переносят огромное количество переломов в течение жизни. Форма лица обычно треугольная, с выступающими лобными буграми, склеры синего или серого цвета. Часто отмечаются также несовершенный дентиногенез, компрессия тел позвонков, сколиоз, платибазия. Рост пациентов часто очень маленький.

IV тип — средней степени тяжести. Частота переломов примерно равна 10, поэтому многие пациенты способны ходить. Для данного типа характерны несовершенный дентиногенез, базилярное вдавление, нарушение слуха и вариабельность роста.

Диагностические критерии несовершенного остеогенеза:

1. Повышенная ломкость костей.
2. Голубые склеры.
3. Желтые, «янтарные» зубы.
4. Отосклероз.

Рентгенологические изменения в диафизах трубчатых костей, а именно: диффузный остеопороз вплоть до прозрачности кости, резкое истончение кортикального слоя, уменьшение поперечника диафизов с расширением метафизов, сетчатый рисунок губчатого вещества, множественные костные мозоли, искривление под влиянием тяги мышц. При определении клиренса фосфатов и кальция по креатинину отмечается сниженная их почечная реабсорбция. Дифференциальный диагноз проводится с различными формами рахита, гипофосфатазией, ювенильным идиопатическим остеопорозом, метафизарными хондродисплазиями. [3]

Лечение несовершенного остеогенеза является симптоматическим и в основном зависит от тяжести течения. Цель лечения заключается в снижении частоты переломов, повышении мобильности и независимости пациента, снижении болевого синдрома, в своевременном выявлении и контроле внескелетных проявлений и профилактике побочных эффектов лекарственной терапии. Вследствие генерализованности и гетерогенности несовершенного остеогенеза необходимо применять индивидуальный и мультидисциплинарный подход при лечении пациентов. Вести пациента с болезнью Лобштейна—Вролика должна команда специалистов, состоящая из педиатра, эндокринолога, реабилитолога, травматолога-ортопеда, генетика, стоматолога, сурдолога, психолога и социального работника.

Список литературы:

1. Шабалов Н.П. Несовершенный остеогенез /Н.П.Шабалов. Детские болезни. - СПб: Питер. - 2007. - Т.2. - С. 594-597.
2. Войтович Т.Н. Несовершенный остеогенез / Т.Н. Войтович, Е.А.Баранова, Ж.А. Безлер, М.В.Гончикова// Сборник трудов «Актуальные вопросы» Белорусс. госмедуниверситета. - 2006. - С.27-29.
3. Byers P.H. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta / P.H. Byers [et al.]// Genetics in Medicine. - 2006. - Vol. 8. - № 6. - P. 383- 388.