

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К  
КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА III  
ТИПА, ОСЛОЖНЁННЫЙ ОСТЕОМАЛЯЦИЕЙ И МОЧЕКАМЕННОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ В НАЦИОНАЛЬНОМ ДЕТСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ.**

**Мирсаатова Малика Баходировна**

**Пак Антонина Аликовна**

**Маматкулов Эльбек Абдумоннанович.**

*Специализированное педиатрическое отделение, отделение медицинской генетики и эндокринологии Национального детского медицинского центра, г.Ташкент, Республика Узбекистан.*

**Аннотация.** *Несовершенный остеогенез – наследственное заболевание опорно-двигательного аппарата, для которого характерны частые патологические переломы и прогрессирующие деформации скелета. В статье представлен клинический случай пациента с несовершенным остеогенезом III типа, осложнённым остеомалацией, мочекаменной болезнью и врождённым гипотиреозом. Описан комплексный, поэтапный подход к консервативной терапии, играющий ключевую роль в улучшении состояния пациента и его социальной адаптации.*

**Ключевые слова:** *несовершенный остеогенез, остеопороз, бисфосфонаты, скелетные деформации, мультидисциплинарная терапия.*

**Введение.** Osteogenesis imperfecta, МКБ-10 Q78.0 Несовершенный остеогенез – это наследственное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется гетерогенным проявлением клинических признаков, степени тяжести, типом наследования. Характерные признаки сниженной минеральной плотностью костей, высокой склонностью к переломам, деформациями костей и низким ростом. В 85–90% случаев патология связана с мутациями в генах COL1A1 и COL1A2. Наследование может быть аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или X-сцепленным. Заболеваемость составляет примерно 1 случай на 10 000–20 000 новорождённых. Редкие наследственные болезни скелета отличаются разнообразием причин, возраста проявления и степени тяжести.

Первая классификация несовершенного остеогенеза была предложена D.O. Sillence в 1978 году. Она основывалась на клинических и рентгенологических данных, а также на особенностях наследования. Sillence выделил четыре типа заболевания и

обозначил их римскими цифрами. I – IV тип клиническими проявлениями от легкой формы до тяжелой степени тяжести, перинатальной формой с летальным исходом.

I-IV типы несовершенного остеогенеза обусловлены наличием мутации в генах COL1A1 и COL1A2, ответственных за синтез коллагена 1 типа. Развитие молекулярной генетики способствовало выявлению других генов, мутации в которых приводят к посттрансляционной модификации коллагена, дефектам остеобластогенеза и, как следствие, развитию несовершенного остеогенеза. Поэтому классификация Sillence была расширена и в последняя версия классификации опубликована в Nosology and classification of Genetic Skeletal Disorders в 2015 г. [3].

Табл.

Таблица. Классификация несовершенного остеогенеза – по [10] с изменениями.

Тип Несовершенного остеогенеза	Наследование	Ген	Тяжесть и клинические особенности
I	АД	COL1A1	Легкое течение заболевания, линейный рост соответствует среднему или несколько ниже среднего в популяции, деформации костей отсутствуют или невыраженный
II	АД, АР	COL1A1, COL1A2	Перинатально летальный, гипоминерализация костей черепа, деформация ребер по типу «нити жемчуга», выраженные деформации костей
III	АД, АР	COL1A1, COL1A2	Тяжелый с прогрессирующими деформациями костей, выраженное отставание линейного роста
IV	АД	COL1A1, COL1A2	Проявления от средней тяжести до тяжелого, деформации длинных трубчатых костей,

			позвоночника, отставание линейного роста от незначительного до тяжелого
V	АД	IFITM5	Проявления от легкой до умеренной степени выраженности (умеренно деформирующей) с кальцификацией межкостных мембран и/или гипертрофическими мозолями, вывихом головки лучевой кости
VI	AP	SERPIN F1	Проявления от умеренной до тяжелой степени выраженности, характерно наличие неминерализованного остеоида; картина биопсии кости имеет рисунок пластинок в виде “рыбьей чешуи”
VII	AP	CRTAP	Проявления от тяжелого течения до летального, характерна ризомелия (укорочение проксимальных отделов конечностей)
VIII	AP	LEPRE1 (P3H1)	Проявления от тяжелого течения до летального, характерна ризомелия, кокса вара, изменения метафизов длинных трубчатых костей в виде кальцификации по типу “попкорна”
IX	AP	PPIB	Тяжелый, укорочение длинных трубчатых костей и их деформация (в т.ч.

			саблевидная деформация большеберцовых костей)
X	AP	SERPIN H1	Тяжелый деформирующий с внутриутробными переломами костей
XI	AP	FKBP10	Деформации скелета варьируют от легкой до тяжелой степени выраженности, имеют место врожденные контрактуры суставов
XII	AP	SP7	Тяжелые деформации скелета с задержкой прорезывания зубов
XIII	AP	BMP1	Проявления варьируют от среднетяжелой до тяжелой степени с прогрессирующими деформациями костей
XIV	AP	TMEM3 8B	От умеренной до тяжелой степени
XV	AP, АД	WNT1	Проявления от умеренной до тяжелой степени выраженности, характерны пороки развития головного мозга
XVI	AP	CREB3L 1	Тяжелое течение с прогрессирующими выраженными деформациями костей, наличием внутриутробных переломов костей, возможно развитие дыхательной недостаточности
XVII	AP	SPARC	Тяжелое прогрессирующее течение
XVIII	AP	FAM64 A	От умеренной до тяжелой степени, дисморфические

			особенности, задержка линейного роста
XIX	X-сцепленное	MBTPS 2	От умеренной до тяжелой степени,
Неклассифицированный	AP	PL0D2	Деформации скелета от легкой до тяжелой степени выраженности, контрактуры суставов
Неклассифицированный	X-сцепленное	PLS3	Остеопороз с переломами костей, имеет клиническое сходство с несовершенного остеогенеза

Диагностика несовершенного остеогенеза проводится на основании анализа данных генеалогического и медицинского анамнеза, жалоб пациента, результатов осмотра, а также лабораторных, инструментальных (включая рентгенологические и молекулярно-генетические) исследований и заключений профильных специалистов.

При изучении генеалогического анамнеза и истории болезни особое внимание уделяется наличию у родственников пациента клинических признаков данного заболевания.

Медицинский осмотр, включающий антропометрические измерения (длину и массу тела, окружность грудной клетки), направлен на выявление характерных проявлений патологии, таких как: деформации костей черепа и скелета (укорочение и искривление конечностей, нарушения формы позвоночника), краниоцервикальные аномалии, наличие паховой или пупочной грыжи, низкий рост и задержка физического развития, боли в костях, голубой либо серый оттенок склер, позднее прорезывание зубов, признаки несовершенного дентиногенеза, прогрессирующая тугоухость, слабость суставно-связочного аппарата, а также мышечная слабость.

Лабораторные исследования при несовершенного остеогенеза (показаны с целью проведения дифференциальной диагностики несовершенного остеогенеза с другими заболеваниями, манифестирующими сходными проявлениями; оценки статуса обеспеченности пациента витамином D; выявления противопоказаний к фармакотерапии несовершенного остеогенеза (включая гипокальциемию, дефицит витамина D, выраженное нарушение функции почек); оценки состояния костного метаболизма (до начала лечения, в динамике); диагностики коморбидных

заболеваний), общий анализ крови, мочи; биохимическое исследование крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин (общий, прямой, непрямой), глюкоза, общий кальций, неорганический фосфор, магний, общая щелочная фосфатаза, аспаратаминотрансфераза аланинаминотрансфераза определение уровня паратиреоидного гормона, тиреотропного гормона, свободной фракции тироксина в крови – по медицинским показаниям;

Лучевая диагностика при несовершенном остеогенезе направлена на выявление характерных рентгенологических изменений. Для этого выполняется стандартная рентгенография поражённых костных структур, включая участки скелета с переломами и деформациями, краниовертебральную зону, позвоночник и кости черепа.

Типичные рентгенологические признаки заболевания включают: переломы костей различной давности и стадий сращения (чаще длинных трубчатых костей, рёбер и костей черепа), выраженные деформации костей конечностей, позвоночника и черепа, компрессионные переломы позвонков, наличие вормиевых (вставочных) костей, преимущественно в костях свода черепа, признаки остеопороза, а также так называемые «зебра-линии» – полосы повышенной плотности в метафизах трубчатых костей, наблюдаемые у пациентов, ранее получавших лечение препаратами бисфосфонатов.

Рентгеновская денситометрия проводится пациентам с несовершенным остеогенезом при постановке диагноза, а затем повторяется ежегодно. При наличии медицинских показаний исследование может выполняться чаще, однако минимальный интервал между процедурами у детей составляет не менее 6 месяцев.

Для детей используются стандартные денситометрические программы: «поясничный отдел позвоночника (L1–L4)» и «всё тело без костей черепа» («total body less head»).

В ходе исследования определяется содержание костного минерала и минеральная плотность кости. При интерпретации результатов показатели пациента сравниваются со средними значениями для лиц того же пола и возраста из базы данных денситометра (Z-критерий). Результат представляется в виде стандартного отклонения Z-критерия относительно нормативных показателей. Значения минеральной плотности кости и содержания костного минерала, соответствующие Z-критерию ниже  $-2$  стандартных отклонений, расцениваются как сниженные для данного пола и возраста. Фармакотерапия несовершенного остеогенеза. Лечение пациента с несовершенного остеогенеза осуществляется мультидисциплинарной командой врачей-специалистов и включает консервативное (фармакотерапию) и

хирургическое лечение. Цели лечения несовершенного остеогенеза.: обеспечение нормального роста и развития пациента, создание условий для формирования или улучшения автономности, повышения качества жизни, улучшения социальной адаптации; лечение болевого синдрома; предотвращение переломов костей.

Медикаментозное лечение несовершенного остеогенеза претерпело значительный прогресс благодаря внедрению в клиническую практику бисфосфонатов. Эти препараты накапливаются в костной ткани, участвуют в процессах её минерализации, подавляют костную резорбцию и влияют на активность и продолжительность жизни зрелых остеокластов.

Наиболее изученным препаратом для терапии несовершенного остеогенеза является памидроновая кислота, успешно применяемая на протяжении последних 25 лет. Согласно стандартному протоколу, памидроновая кислота вводится в виде трёхдневных инфузий, частота которых зависит от возраста ребёнка (чем младше пациент, тем чаще проводятся курсы) и состояния его скелета. Обычно выполняют от 3 до 6 курсов в год, при этом годовая суммарная доза составляет 7,5–9 мг/кг.

Терапия приводит к увеличению минеральной плотности и утолщению кортикального слоя костей, что повышает их прочность. Улучшение минерализации и механических свойств костной ткани сопровождается значительным снижением частоты переломов, особенно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания.

В разных специализированных клиниках могут использоваться модификации протокола, предложенного F. Glorieux. При этом до сих пор продолжаются дискуссии о сроках завершения лечения, выборе оптимального препарата, подходах к терапии взрослых пациентов и безопасности применения бисфосфонатов во время беременности.

Кроме памидроновой кислоты, для лечения также применяются другие бисфосфонаты: золендроновая кислота, аледроновая кислота и ризедроновая кислота и Неридронат Натрия

Цель:

Представить клинический случай пациента с тяжёлой формой несовершенного остеогенеза осложнённой остеомалацией и мочекаменной болезнью, продемонстрировать особенности диагностики и комплексного подхода к лечению.

Описание клинического случая.

Пациент: А.К., девочка, 10.07.2018 г.р. (6 лет).

Основные антропометрические показатели

Рост – 61,5 см ( $Z = -9,52$ ; < 0,1-го перцентиля).

Масса тела – 6,8 кг ( $Z = -9,37$ ; < 0,1-го перцентиля)

Жалобы: частые низкоэнергетические патологические переломы, множественные костные деформации (деформация грудной клетки, позвоночного столба, верхних и нижних конечностей), задержка физического и моторного развития (не сидит, не ползает, не ходит), задержка речевого развития, выраженный болевой синдром.

Семейный анамнез. Родители состоят в кровнородственном браке (троюродные сибсы). Профессиональные вредности отрицают. Среди родственников, состоящих в кровнородственных браках, отмечались дети с тугоухостью. II и IV беременности прерваны по медицинским показаниям, III беременность закончилась самопроизвольным выкидышем.

Анамнез жизни. Пациентка рождена от I беременности, протекавшей без особенностей. Во время пренатального скрининга патология плода не выявлена.

Роды – в срок, путем кесарева сечения (в связи со слабой родовой деятельностью).

При рождении: масса 3000 г, закричала сразу, крик громкий. Отмечен врождённый вывих тазобедренного сустава. По тяжести состояния переведена в отделение реанимации. Выписана на 7-е сутки. С раннего возраста наблюдалась задержка физического, психомоторного и речевого развития. С 4-месячного возраста состоит на диспансерном учёте в скрининг-центре с диагнозом врождённый гипотиреоз. Получала заместительную гормональную терапию (L-тироксин), витамин D, минеральные комплексы, гормон роста (ансомон).

Анамнез болезни. По словам матери, заболевание манифестировало в возрасте 12 месяцев с низкоэнергетических патологических переломов правой бедренной и плечевой костей. В последующие годы отмечались множественные повторные переломы бедренных и плечевых костей.

В 1 год в скрининг-центре установлен диагноз несовершенный остеогенез. Несмотря на проводимую терапию, заболевание прогрессировало.

В 2021 году родители обратились в Национальный медицинский центр для решения вопроса о проведении болезни-специфической терапии. В ноябре 2021 года пациентка была госпитализирована в отделение медицинской генетики и эндокринологии Национального медицинского центра.

Проведённые лабораторно-инструментальные исследования

Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря

**Заключение:** эхопризнаки реактивных изменений печени и поджелудочной железы, гепатомегалия.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря

**Заключение:** эхопризнаки мочекаменной болезни – конкременты правой почки и мочевого пузыря; уретерогидронефроз слева.

Рентгенография позвоночного столба, верхних и нижних конечностей, грудной клетки и всего тела

Патологических изменений органов грудной клетки не выявлено.

Рентгенологические признаки, характерные для несовершенного костеобразования (болезнь Лобштейна). Застарелый перелом средней трети диафиза левой плечевой кости.

Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости

Заключение: патологических изменений органов брюшной полости не выявлено. Обнаружены конкременты обеих почек, мочеточников и мочевого пузыря. Двусторонний уретерогидронефроз? ЛАП паховых лимфатических узлов. Костно-деструктивные изменения всех исследованных костей.

Остеоденситометрия: значительное снижение минеральной плотности костей (BMD: L1 – 0,078; L2 – 0,077; L3 – 0,12; L4 – 0,119; L5 – 0,072), остеомаляция

#### **Гормональные тесты:**

витамин D – 21,0 (↓), ТТГ – 76,52 (↑) на фоне терапии L-тироксинном.

Биохимические показатели:

Кальций – 2,72 ммоль/л; Фосфор – 1,6 мкмоль/л

Комплексный подход к лечению пациента:

Пациент осмотрен нефрологом, неврологом, кардиологом, генетиком, ортопедом-травматологом, логопедом, реабилитологом, урологом. Принято в ходе консилиума решение о проведении патогенетической терапии (бисфосфонаты) после хирургического лечения мочекаменной болезни. Проведено поэтапное хирургическое удаление конкрементов почек и мочевого пузыря.

Основной: МКБ 10 (Q78.0) Несовершенный остеогенез III тип.

Сопутствующий: Врожденный Гипотериоз.

**Осложнение:** Остеомаляция. Мочекаменная болезнь. Левосторонний уретерогидронефроз. Множественные скелетные деформации - деформация верхних и нижних конечностей, позвоночного столба, грудной клетки.

С 2023 года в стационарных условиях проводится патогенетическая терапия, учитывающая тяжесть заболевания, наличие множественных деформаций скелета и задержку физического развития. Цель лечения – повышение плотности костной ткани, снижение риска возникновения переломов (в анамнезе до лечения зафиксировано 20 переломов), уменьшение выраженности хронического болевого синдрома. По жизненным показаниям была назначена терапия ингибитором костной резорбции – бисфосфонатом, препаратом памидроновой кислоты в возрастной дозировке 7,2 мг/кг в течение трёх дней. Циклический получает патогенетическую

терапию Также проводилась симптоматическая и гормональная терапия по согласованию с узкими специалистами.

2025 г. Основные антропометрические показатели на фоне проводимой терапии.

масса тела составляет 10,8 кг ( $Z = -9,15$ ; 0,1 перцентиль), рост – 80 см ( $Z = -9,6$ ; 0,1 перцентиль), ИМТ – 16,8

**Инструментальные исследования:**

УЗИ печени и желчного пузыря. Заключение: эхопризнаки умеренно-диффузных изменений паренхимы печени, умеренное утолщение стенок желчного пузыря, незначительная гепатомегалия.

УЗИ почек и мочевого пузыря. Заключение: эхокартина СПО по поводу мочекаменной болезни. Эхопризнаки аномалии количества почек (возможно, удвоение правой почки?), эктазия чашечек справа, каликопиелоектазия левой почки, конгломераты солей преимущественно слева.

**Лабораторные исследования:**

Кальций в крови – 2,63 ммоль/л (норма для детей 2–12 лет: 2,20–2,70 ммоль/л).

Фосфор в крови – 1,93 ммоль/л (норма для 4–6 лет: 1,05–1,80 ммоль/л).

Гормональные тесты. ТТГ: 84,82 мкЕд/мл (значительно выше возрастной нормы).

Свободный Т4: 16,96 пмоль/л (в пределах нормы).

Витамин D: 20,13 нг/мл (ниже нормы).

Паратгормон: 26,37 пг/мл (норма 15–65).

Соматотропный гормон: 1,19 нг/мл (в пределах нормы).

**Динамика:**

За 2 года количество переломов снизилось до 5 (на фоне травм).

Хронический болевой синдром отсутствует.

Отмечается положительная динамика психомоторного и речевого развития: самостоятельно сидит, ползает, ориентируется в пространстве.

Начала посещать дошкольное учреждение, готовится к школе.

Молекулярно - генетическое исследование от 2024 года: полноэкзомное секвенирование выявило в гене COL1A1 мутацию c.1012G>A (p.Gly338Ser) аутосомно – доминантного типа наследования, гомозиготном состоянии, клинический патогенного характера, что подтверждает у пробанда несовершенный остеогенез

**Обсуждение:**

Случай демонстрирует тяжёлое течение несовершенного остеогенеза III типа с ранней манифестацией и выраженными осложнениями – остеомалацией, нарушениями кальций-фосфорного обмена, мочекаменной болезнью. Наличие

врождённого гипотиреоза дополнительно осложнило течение заболевания и усугубило задержку физического и моторного развития.

Терапия бисфосфонатами является стандартом ведения пациентов с тяжёлыми формами несовершенного остеогенеза, однако проведение болезни-специфической терапии в данном случае потребовало предварительного устранения урологических осложнений

В лечении несовершенного остеогенеза применяют разные бисфосфонаты по протоколу F. Glorieux. Среди них:

Золедроновая кислота – более эффективна, вводится детям 0,05 мг/кг каждые 6 мес.

Резидронат и алендронат – доказали эффективность в увеличении минеральной плотности кости, хорошо переносятся, но не снижают частоту переломов.

Неридронат – единственный зарегистрированный в Европе препарат для детей, вводится 2 мг/кг каждые 3 мес. . [11].

Побочные эффекты: «гриппоподобный» синдром после первой инфузии. проявляется лихорадкой, ознобом, миалгиями, артралгиями, оссалгиями и временное снижение кальция/фосфора (иногда с судорогами)

Заключение. Ранняя диагностика и циклическая терапия бисфосфонатами у детей с несовершенным остеогенезом обеспечивает положительную клиническую динамику, снижает риск инвалидизации и улучшает качество жизни. Мультидисциплинарный подход с участием генетиков, эндокринологов, ортопедов и психологов необходим для комплексного ведения таких пациентов. Семьям с наследственной отягощённостью предоставляется медико-генетическое консультирование с прогнозированием рисков для последующего деторождения.

### Список литературы.

1. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. The Lancet. 2016;387(10028):1657-1671. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00728-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00728-x)
2. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>.
3. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A. 2015;167A(12):2869-2892. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>.
4. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь, 20.09.2022, 8/38700 1 ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 26 июля 2022 г. № 75

5. Bilsel N, Beyzadeoglu T, Kafadar A. Application of Bailey–Dubow rods in the treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2000. 10:183–187.
6. Boutaud B, Laville JM. L’embrochage centromédullaire coulissant dans l’ostéogénèse imparfaite. *Rev Chir Orthop*. 2004. 90:304–311.
7. Cole WG. Early surgical management of severe forms of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. 1993. 45:270–274
8. Lascombes P. Flexible intramedullary nailing. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
9. McHale KA, Tenuata TJ, Tosi LL, McKay DW. Percutaneous intramedullary fixation of long bone deformity in severosteogenesis imperfecta. *Clin Orthop*. 1994. 305:242–248.
10. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2019 Dec;31(6):708-715. doi: 10.1097/MOP.0000000000000813
11. Федеральные клинические рекомендации (протокол) по ...мороздгкб.рф › wp-content › uploads › 2017/03 › Федеральные...