

УДК 616 – 007 – 053.1  
DOI

©М. Д. Процайло, П. В. Гощинський, С. А. Жук

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

### НЕДОСКОНАЛИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

НЕДОСКОНАЛИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ – Робота містить огляд літератури щодо етіології, патогенезу, клініки та лікування даної недуги. Незважаючи на велику кількість наукових публікацій, ця хвороба має багато загадок. Медикаментозне лікування в основному симптоматичне і частково патогенетичне. Хірургічне лікування даного захворювання постійно удосконалюється, але залишається великою проблемою сучасної ортопедії та травматології. Інвалідизація внаслідок патологічних переломів кісток надзвичайно висока. Тому ця хвороба вимагає подальшого вивчення з метою профілактики та лікування важких змін не тільки кісток скелета, а й усього організму.

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ – Работа содержит обзор данных литературы относительно этиологии, патогенеза, клиники и лечения данного заболевания. Несмотря на большое количество научных работ эта болезнь имеет много загадок. Медикаментозное лечение в основном симптоматическое и частично патогенетическое. Хирургическое лечение данного заболевания постоянно усовершенствуется и остается большой проблемой современной ортопедии и травматологии. Инвалидизация вследствие патологических переломов костей очень высокая. Поэтому эта болезнь подлежит изучению с целью профилактики и лечения тяжелых изменений не только костей скелета, но и всего организма.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA – This work provides an overview of the literature on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of this disease. Despite the large number of scientific publications, the disease has many mysteries. Drug treatment is mostly symptomatic and pathogenetic part. Surgical treatment of this disease is constantly being improved but remains a big problem in modern orthopedics and traumatology. Disability due to pathological fractures is extremely high. Therefore, this disease requires further study to prevention and treatment of serious changes not only the bones but also the entire body.

**Ключові слова:** недосконалий остеогенез, кістка, переломи, лікування.

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, кость, переломы, лечение.

**Key words:** osteogenesis imperfecta, bone fractures, treatment.

Найчастішим генетичним захворюванням кісток скелета (приблизно 1 випадок на 10–20 тис. новонароджених) є недосконалий остеогенез (НО). Цій недозі вкрай мало приділено уваги в медичних підручниках і відведено декілька абзаців [1–4].

Основною причиною захворювання є генетичні розлади, відомо більше 200 мутацій в генах, що спотворюють структуру колагену 1 типу (Col 1A1, Col 1A2) – основного білка кісткової тканини [5, 6]. Внаслідок цього щільність кісткової тканини різко знижена, що зумовлює часті переломи, розлади росту скелета, інвалідизуючі деформації кінцівок, хребта. Серед супутніх проблем найчастіше спостерігають дихальні, неврологічні, серцеві, ниркові захворювання, втрату слуху. При деяких типах і підтипах має місце недосконалий дентогенез – неправильне формування зубів. Крім того, часто спостерігають знебарвлення білкової оболонки очей, так звані блакитні склери [7].

Діти з НО відрізняються чіпким розумом, емоційною лабільністю, креативністю та цілеспрямованістю.

На даний час описано більше десятка типів НО, перші п'ять з яких поширені значно частіше і передаються за автосомно-домінантним типом. Для деяких типів існує генетична діагностика, однак частіше хвороба розпізнається на ґрунті клінічних ознак [8].

Найбільш сприятливим перебігом захворювання характеризується НО I типу. Він зумовлений кількісним недоліком формуючого кісткового білка, тоді як при всіх інших типах виникають якісні розлади. Навіть за відсутності лікування пацієнти з НО I типу часто виростають відносно здоровими, одружуються і народжують дітей, кожен з яких має 50 % шанс народитися з таким же захворюванням. Іноді вони дізнаються про свою хворобу, тільки привівши на обстеження свою дитину. При адекватному лікуванні діти з НО I типу практично нічим не відрізняються від здорових дітей і навіть перевищують їх у спорті [7–9].

НО II типу найтяжчий і називається смертельним (летальним, перинатальним). Він зумовлений якісними змінами кісткового білка. Понад 60 % дітей з таким типом помирають у першу добу після народження і понад 80 % – впродовж першого місяця життя. Відразу після народження у них спостерігають тяжкі дихальні розлади, які поряд з респіраторними інфекціями і внутрішньочерепними крововиливами є основною причиною смертності. Кістки легко ламаються, тому діти народжуються з множинними переломами, череп пошкоджується настільки, що виникають крововиливи головного мозку [9].

У клінічній практиці всіх таких дітей, які залишилися живими на першому році життя, зараховують до НО III типу, оскільки ці типи досить подібні. Вважають, що дітей у віці 2–3 роки з НО II типу просто не існує.

Решта формують групу середньотяжких типів НО. Головною причиною захворювання є спотворення структури колагену 1 типу, зумовлені різними пошкодженнями генів. Вони характеризуються різними ступенями тяжкості – від помірних (IV, V, VI типи) до більш тяжких (III, VII, VIII типи). Автосомно-домінантний тип успадкування трапляється набагато частіше (I–V типи) від рецесивних (VII, VIII типи). Деякі типи НО можна розрізнити тільки внаслідок гістологічних обстежень, інші – на ґрунті характерних клінічних ознак. Наприклад, для НО V типу характерне звапнення променеволіктової мембрани передпліччя, а також виражені кісткові розростання (“псевдосаркоми”) на місці переломів [9].

Обстеження при підозрі на НО обмежене. Найчастіше діагноз базується на клінічних та анатомічних змінах і характерними рентгенологічними змінами кісток. Достовірність денситометричного обстеження досить низька і є допоміжним методом тільки у дітей після 3-річного віку.

**Загальні клінічні симптоми НО.** Низький зріст пацієнта. Біль в кінцівках у стані спокою та при рухах. Кістки легко ламаються, особливо до періоду статевого дозрівання. Множинні деформації кінцівок. Грудна клітка деформується, посилюється грудний кіфоз. Мускулатура та зв'язки кінцівок ослаблені, легко розтягуються та пошкоджуються. Пересування хворих обмежене. Склери блакитно-сірого кольору. Характерно значне зниження гостроти слуху. Очі злегка вирячені. Різні захворювання дихальної та серцево-судинної систем. Раннє випадання

волосся на голові. Коли не пошкоджений головний мозок – високий інтелект, працездатність [8].

**НО I типу.** Колаген нормальної якості, але виробляється в недостатній кількості. Клінічні особливості даного типу:

1. Підвищена крихкість кісток, особливо до пубертату (підвищений ризик фатальних переломів кінцівок).
2. Посилення грудного кіфозу.
3. Слабкість зв'язкового апарату суглобів.
4. Зниження тону мускулатури кінцівок.
5. Знебарвлення склер (блакитні).
6. Рання втрата слуху в деяких дітей.
7. Легкий екзофтальм.
8. Тривалість життя в межах норми.
9. За наявності або відсутності недосконалого дентиногенезу розрізняють підкласи **НО I типу А** (жовті, "бурштинові" зуби), **НО I типу В** (нормальні зуби).

**НО II типу.** Колаген недостатньої кількості та якості. Клінічні особливості даного типу:

1. У більшості випадків діти помирають в перший рік життя внаслідок значних дихальних розладів або внутрішньочерепного крововиливу.
2. Виражена дихальна недостатність внаслідок недорозвитку легень.
3. Виражені деформації скелета внаслідок чисельних патологічних переломів.
4. Низькорослість.

**НО II типу** поділяють на підкласи **А, В, С** на ґрунті радіографічного обстеження трубчастих кісток. Тип успадкування – рецесивний.

**НО III типу.** Колаген у достатній кількості, але недостатньої якості. Клінічні особливості даного типу:

1. Кістки ламаються легко, іноді при народженні.
2. Виражена деформація кісток.
3. Можливі проблеми з диханням.
4. Низькорослість, значні викривлення хребта та грудної клітки.
5. Тонус мускулатури кінцівок знижений.
6. Знебарвлення білкової оболонки очей (сині).
7. Зв'язки суглобів слабкі.
8. Іноді рання втрата волосся на голові.
9. Недосконалий дентиногенез.

Даний тип відрізняється від інших прогресуванням деформації скелета. В процесі росту дитини перераховані клінічні ознаки значно посилюються. Тривалість життя в межах норми, але з тяжкими фізичними вадами.

**НО IV типу (підклас А і В)** вивчено недостатньо, симптоми подібні до НО III типу. Характеризується широкою варіабельністю клінічних проявів, колір склер нормальний, тип успадкування домінуючий. Приглухуватість у хворих на НО зазвичай виникає у віці 20–30 років.

**Рентгенологічна характеристика НО.** Головна ознака – тотальний остеопороз кісток скелета. Кортикальний шар трубчастих кісток надзвичайно стоншений і нагадує цигарковий папірець. Переломи зростаються вчасно, але періостальний мозоль надзвичайно великий і стимулює пухлину – псевдосаркому. Кістки скелета деформовані внаслідок чисельних патологічних переломів. Хребці сплюснені, остеопоротичні – платиспондилія [5, 10].

Молекулярний, біохімічний аналізи колагену, ДНК аналіз певних генів дозволяють вивчати нові типи НО, пізнати механізми синтезу білків кісткової тканини. Ці методи нові й недостатньо вивчені, тому головними критеріями НО є клінічні та рентгенологічні ознаки даної недуги.

Лікування в основному симптоматичне (спрямоване на усунення симптомів хвороби) і частково патогенетичне (впливає на розвиток захворювання) лікування [7]. Метою лікування НО I типу є відновлення повноцінного життя, при НО II типу – збереження життя новонародженого.

"Золотим стандартом" лікування остеопорозу, основної проблеми НО, є застосування бісфосфонатів [7, 9].

Бісфосфонати – речовини, які проникають у кісткову тканину, гальмуючи її руйнування [6, 7]. Гомеостаз кісткової тканини підтримується постійною роботою клітин остеобластів (формують кісткову тканину) й остеобластів (розсмоктують її) [11]. Бісфосфонати зміщують баланс, сприяючи апоптозу (запрограмованої смерті) остеобластів, гальмуючи руйнування кістки [12]. Позитивний вплив бісфосфонатів на формування кісткової тканини виражений слабо. Зазвичай лікування розпочинають з більш вивченої речовини – памідронат, яку вводять внутрішньовенно кожні 2–4 місяці. Має деякі побічні дії – лихоманка, зниження концентрації іонів Са в крові [13–15].

Обмежене, але іноді успішне лікування, має гормон росту, що посилює обмін речовин в кістках і сприяє інтенсивному росту трубчастих кісток [16]. На відміну від протокольного памідронату, гормон росту не є стандартом лікування і доцільність його застосування вирішується індивідуально [17]. Зазвичай застосовують соматотропін внутрішньом'язово 3 рази на тиждень по 4 ОД. На курс лікування – 12–15 ін'єкцій [16–19].

Допоміжними препаратами є антиоксиданти, солі Са, Р, вітамін Д/2 по 8000–24000 МО на добу (залежно від віку) [20–22]. Після закінчення курсу лікування соматотропіном призначають стимулятор мінералізації кісткової тканини – кальцитрин і оксидевіт [9].

Кальцитрин призначають по 3–5 ОД на день з перервою кожні 7 днів (всього 25–40 ін'єкцій). Застосовують електрофорез із розчином хлористого кальцію на кінцівки, магнітне поле, вітаміни групи В, вітамін С у вікових дозах. В амбулаторних умовах приймають полівітамін "Вітафтор" по 10 мл на день протягом 2 місяців [23–27].

Не менш важливу роль має фізична реабілітація. Після декількох переломів у дитини виникає страх пересування, як їм здається, найбільш безпечний спосіб – спокій, знерухомлення. Вони більше часу лежать, не рухаються, щоб не зламати ніжку чи ручку, тому виникає не тільки атрофія мускулатури, а й так званий гіпокінетичний остеопороз, який посилює схильність до повторних переломів.

Тому основне завданням при НО – переламати цей стереотип поведінки, налаштуватись на повноцінне життя. Помірні, індивідуальні лікувальні фізичні навантаження зміцнюють кісткову тканину.

Ортопедична профілактика повинна проводитись до пологів. Якщо в сім'ї вагітної є діти з НО, то вдаються до УЗД плода з метою діагностики внутрішньоутробних переломів і родорозрішення здійснюють шляхом кесаревого розтину [9].

У віці від 1 до 3 років життя дитини значно зростає рухова активність, збільшується загроза переломів при незначних травмах. Зазвичай, це підокісні переломи з незначним зміщенням уламків або без нього, лікування яких полягає у фіксації гіпсовими пов'язками. У більш старшому віці характерні переломи із зміщенням уламків, що вимагають ретельної репозиції та фіксації.

При патологічних деформаціях кісток здійснюють хірургічну корекцію різними шляхами – коригуючі остеотомії, фіксація інтрамедулярними стрижнями. Показаннями до операцій є виражені кутові деформації нижніх кінцівок понад 15°, зменшення шийководіафізарного кута стегон понад 90°, хибні суглоби. Метою операції є відновлення анатомії та функції кінцівки [28]. У дітей, які інтенсивно ростуть, застосовують спеціальні телескопічні штифти, що мають властивість "рости" разом з кісткою.

При тенденції до викривлення кісток застосовують пластмасові тютори з шарнірами.

При переломах без зміщення широко використовують гіпсові лонгетні пов'язки. Для фіксації переломів доцільно застосовувати інтрамедулярні штифти, які забезпечують велику площу контакту з кісткою, що дуже важливо при вираженому остеопорозі. Недоцільно застосовувати накісні пластини з шурупами при вираженому остеопорозі – існує загроза нестабільності фіксації перелому [29].

Найбільшим успіхом користується міждисциплінарний підхід лікування таких хворих. Педіатр забезпечує загальне здоров'я, бореться з остеопорозом кісткової тканини, розладами росту, застосовуючи медикаментозну терапію. Ортопед, хірург контролюють якість лікування переломів, застосовуючи ортопедичні засоби, – взуття, устілки, корсети, ортези, коректори. Лікар-реабілітолог підтримує програму фізичних вправ, що сприяють поступовому відновленню втрачених рухових функцій. Психолог – бореться зі страхом переломів, сприяє соціальній адаптації [8, 9].

**ВИСНОВКИ** 1. Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, етіопатогенез даної недуги вивчено мало.

2. Виокремлюють 4 основні клінічні типи захворювання, але в майбутньому кількість типів та підтипів збільшиться.

3. Медикаментозна терапія НО тільки впроваджується в практичну медицину, головний акцент робиться на препараті "Памідронат". Застосування інших препаратів (гормону росту, вітамінів, антиоксидантів, препаратів кальцію тощо) вивчається.

4. Ортопедична та хірургічна допомоги дітям з НО знаходяться в процесі вивчення і вимагають індивідуального підходу, залежно від віку пацієнта і типу захворювання.

5. Недосконалий остеогенез – захворювання не тільки кісток скелета, а й усього організму, оскільки різні типи колагену є основою сполучної тканини організму. Тому назва не зовсім відповідає суті хвороби.

6. Корекція дефекту синтезу спотвореного колагену шляхом генної інженерії – перспектива подальшого дослідження.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков М. В. Болезни костей у детей / Волков М. В. – 2-е изд. – М. : Медицина, 1985. – 512 с.
2. Трубников В. Ф. Заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата / Трубников В. Ф. – Киев : Здоров'я, 1984. – 328 с.
3. Ортопедия : краткое руководство для практических врачей [Корнилов Н. В., Грязнухин Е. Г., Остапко В. И. и др.] – СПб. : Гиппократ, 2001. – 368 с.
4. Freh Hefti. Pediatric Orthopedics in Practice. / Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2007. – 781 p.

5. Ортопедия и травматология детского возраста / под ред. М. В. Волкова / АМН СССР. – М. : Медицина, 1983. – 464 с.

6. Несовершенный остеогенез : патогенез, классификация, клиническая картина, лечение / Поворознюк Р. В., Гречанинина Е. Я., Балацкая Н. И. [и др.] // Ортоп. травматол. и протез. – 2009. – № 4. – С. 110–117.

7. <http://www.osteogenez.ru/oi.html>. Что такое несовершенный остеогенез?

8. [http://www.zdorovieinfo.ru/bolezni/nesovershennyu\\_osteogenez](http://www.zdorovieinfo.ru/bolezni/nesovershennyu_osteogenez). Несовершенный остеогенез.

9. [dic.academic.ru/dic.esf/enc...](http://dic.academic.ru/dic.esf/enc...) остеогенез несовершенный.

10. Рейнберг С. А. Рентгенологическая диагностика заболеваний костей и суставов / Рейнберг С. А. – М. : Медицина, 1964. – Т. 1. – 530 с.

11. [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org) > Лекарственные средства. Памидронат Амнатрия Мейн.

12. [www.rlsnet.ru/th\\_index\\_id\\_38051.htm](http://www.rlsnet.ru/th_index_id_38051.htm). Описание. Памидронат медак.

13. [mozdoc.kiev.ua/liki/view.php?id=19364](http://mozdoc.kiev.ua/liki/view.php?id=19364) Памидронат династрию мейн, інструкція, застосування.

14. [www.webapteca.ru/drugbase/name\\_19077.html](http://www.webapteca.ru/drugbase/name_19077.html). Памидронак медак. Описание препарата.

15. [dispoussr.narod.ru/treatment/bel01.htm](http://dispoussr.narod.ru/treatment/bel01.htm). Использование памидроната для лечения несовершенного остеогенеза.

16. <http://sportwiki.com> / соматропин.

17. [ferrum-body.ru/gormon-rosta.html](http://ferrum-body.ru/gormon-rosta.html). / Гормон роста. Соматропин.

18. [www.somatropin.ru/somatotropin](http://www.somatropin.ru/somatotropin). Как работает и на что влияет Соматотропин? – Гормон роста.

19. [www.invitro.ua/analizes/for-doctor/496/2347/](http://www.invitro.ua/analizes/for-doctor/496/2347/). Соматотропный гормон (соматотропин) в Инвитро.

20. [mozdoc.kiev.ua/liki/view.php?id=7748](http://mozdoc.kiev.ua/liki/view.php?id=7748). Эргокальциферол (Вітамін Д 2)

21. [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru) >... Вітамін Д 2

22. [www.vidal.ru/ergocalciferol\\_\(vitamin\\_d2\)\\_...](http://www.vidal.ru/ergocalciferol_(vitamin_d2)_...) Эргокальциферол

23. [www.analogi-lekarstv.com/?s=vitaftor](http://www.analogi-lekarstv.com/?s=vitaftor).

24. [www.piluli.ru/product/vitaftor](http://www.piluli.ru/product/vitaftor).

25. [www.medicinform.net/spravka/di/di\\_38.htm](http://www.medicinform.net/spravka/di/di_38.htm). Витафтор.

26. [www.webapteka.ru/drugbase/name\\_5258.html](http://www.webapteka.ru/drugbase/name_5258.html). Витафтор.

27. [pediatrov.ru/vitaforum.html](http://pediatrov.ru/vitaforum.html). Витафтор.

28. Мовшович И. А. Оперативная ортопедия : руководство для врачей. – 2-е изд. перераб. и доп. / Мовшович И. А. – М. : Медицина, 1994. – 448 с.

29. АО – Принципы лечения переломов. – 2. перераб. и доп. изд.-е в 2 томах; перев. на рус. А. А. Ситник / Томас П. Рюди, Ричард Е. Бакли, Кристофер Г. Моран.. – Изд. : Васса Медиа, 2013.

Отримано 16.06.15