

Недосконалий остеогенез

Професор Гречаніна О.Я., к.м.н. Майборода Т.А., Пилипенко Т.Б., Качук Т.А., Єлькова О.О.

КНП ХОР "Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр - центр рідкісних
(орфанних) захворювань"

Харків, Україна

2022

Недосконалий остеогенез (НО), (лат. osteogenesis imperfecta) "недосконале кісткоутворення", хвороба Лобштейна-Фроліка, хвороба "кришталевої людини", - рідкісне генетично опосередковане захворювання сполучної тканини, що характеризується частими переломами, що виникають як у дітей, так і в дорослих унаслідок підвищеної крихкості кісток. Наразі відомо, що генетичною основою захворювання є мутації у 20 генах, з них COL1A1 і COL1A2 відповідальні за 90% випадків розвитку патології.

Частота зустрічальності 1:10000-20000 новонароджених.

Співвідношення статей - М1 : Ж1.

Мутація в гені колагену I типу на 17q21.31-q22.05 і на 17q21.3-q22.1

Код МКХ Q78. 0 | Незавершений остеогенез | Міжнародна класифікація хвороб (МКХ-10)

ОМІМ: 162200; 162210; 162220; 259420

4 основні типи НО (класифікація за Silience)

I тип (аутосомно-домінантний) Синдром Хеве

II тип (аутосомно-рецесивний) Летальний НО Фроліка

III тип (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний)
Ідіопатичний остеопсатироз Лобштейна

IV тип (аутосомно-домінантний) Легка форма

I тип-НО успадковується за А/Д типом (с-м Хеве):

- Підвищена ламкість кісток
- Деформація кісток на місці перелому
- Блакитні склери
- Глухота (сімейний анамнез), біль у вухах
- У новонароджених нормальна вага і зріст
- Помірний сколіоз (20% у юному віці)
- Кількість переломів більше 20 (до 18-20 років)
- У вагітних, гіпокальцемія, часті переломи під час вагітності, розродження шляхом кесаревого розтину

II тип - Летальний НО Фроліка: "пом'яті кістки" - перинатально летальний з А/Р типом успадкування

- У плода множинні переломи кісток
- Довгі кістки-короткі (іноді їх не можна виміряти під час УЗД), широкі, викривлені
- Коротка грудна клітка (може бути, дзвоноподібна), чіткоподібні ребра
- Тонкі кістки черепа плода (під дією УЗ-датчика може призводити до деформації черепа);
хвилеподібне склепіння черепа
- Блакитні склери

III тип НО- Ідіопатичний остеопсатироз Лобштейна, з А/Д або з А/Р типом успадкування.

- Блакитні склери в дитинстві, нормальні або блідо-блакитного кольору в дорослих
- Ослаблена осифікація кісток черепа
- Довгі кістки вкорочені та зігнуті
- При народженні множинні переломи
- Прогресує деформація довгих кісток і хребта, що призводить до низькорослості

IV тип НО- Легка форма, А/Д тип успадкування.

- Блакитні склери у новонароджених
- Трубчасті кістки нормальної довжини
- Бедренні кістки трохи вигнуті

Міжнародна номенклатура конституціональних порушень скелета
(Міжнародний конгрес генетики людини, ICHG; 2009)

Міжнародна номенклатура конституціональних порушень скелета (International Congress of Human Genetics, ICHG; 2009)

Нова класифікація недосконалого остеогенезу (клінічний тип)	Фенотип
1 (I)	Легкий, недеформирующий
2 (II)	Важкий, перинатально-летальна форма
3 (III, VI, VIII, IX, X, синдром Брука тип 1)	Помірно тяжкий, прогресивно деформуючий
4 (IV, VII, XI, XII, XIII)	Середньоважкий
5 (V, синдром остеопорозу-псевдогліоми, ідіопатичний ювенільний остеопороз, синдром Брука тип 1 і 2)	Середньотяжкий, кальцифікація міжкісткової мембрани передпліччя

Клінічно виділяють 13 типів недосконалого остеогенезу:

I-V типи мають переважно аутосомно-домінантний тип успадкування. Дефект міститься в генах COL1A1 та/або COL1A2.

НО I типу характеризується наявністю дефекту в гені COL1A1, що призводить до зниження кількості вироблюваного колагену I типу.

При **II-IV** типах призводять мутації в генах COL1A1 і COL1A2.

За **V** типу мутація в гені IFITM5 за НО призводить до порушень регуляції мінералізації кісток.

VI-XIII - аутосомно-рецесивний

За **VI** типу виникає мутація в гені SERPINF1, що призводить до дефекту мінералізації кісткової тканини.

За **VII** (ген CRTAP), **VIII** (ген LEPRE1) і **IX** (ген PPIB) - результат дефекту процесу 3-гідроксильовання колагену.

За **X** і **XI** типів є мутація в генах SERPINH1 і FKBP10.

За **XIII** типу мутація в гені SP7, порушення диференціювання остеобластів.

Клінічні особливості

- 1) Спадковий анамнез.
- 2) Переломи кісток за мінімальної травми або без неї за відсутності.
- 3) Невисокий зріст.
- 4) Блакитні склери.
- 5) Недосконалий дентиногенез.
- 6) Прогресуюча втрата слуху (частіше в постпубертатному періоді).
- 7) Слабкість зв'язок та інші прояви дисплазії сполучної тканини.
- 8) Множинні переломи протягом тривалого періоду часу та різної стадії загоєння.
- 9) "Риб'ячі" хребці як наслідок компресійних переломів хребта.
- 10) Вормієві (додаткові) кістки, що визначаються в ділянці швів черепа, розміром до 4-6 мм у діаметрі або більше, з тенденцією до розташування у вигляді мозаїки, присутні у 60% дітей з недосконалим остеогенезом.
- 11) Ацетабулярні протрузії, за яких западина кульшового суглоба є надто глибокою, і кульшова западина випинається в порожнину таза, спричиняючи внутрішньочеревне випинання кульшової западини та порушення ходи.
- 12) Низька щільність кісткової тканини, що виявляється під час рентгенографічного дослідження, особливо денситометрії. Відзначено кореляцію між мінеральною щільністю кісткової тканини і ризиком розвитку переломів.

Недосконалий дентиногенез

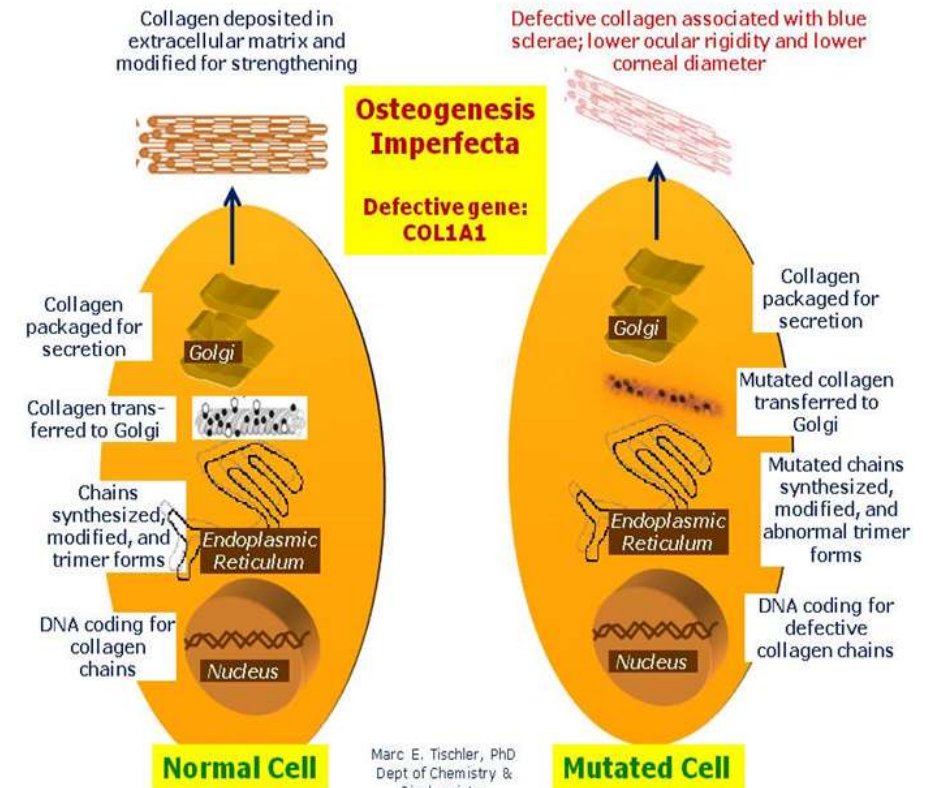
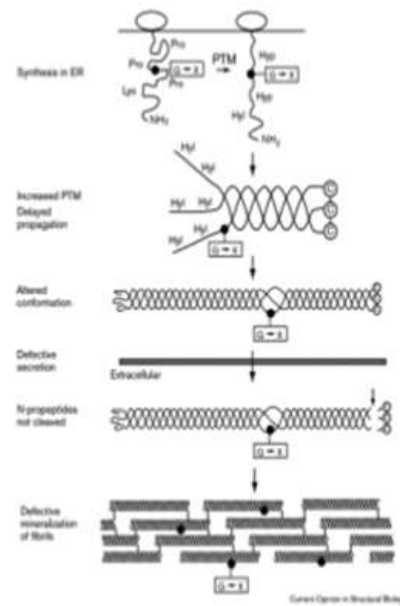


Блакитні склери



Етіопатогенез НО

- **Quantitative defects of type 1 collagen** : mutations on *COL1A1* gene, production of premature stop codon or a microsense frame shift, which leads to mutant messenger RNA (mRNA) in the nucleus
- Cytoplasm contains normal alpha₁ mRNA; reduced amounts of structurally normal collagen produced
- Mild form of disease

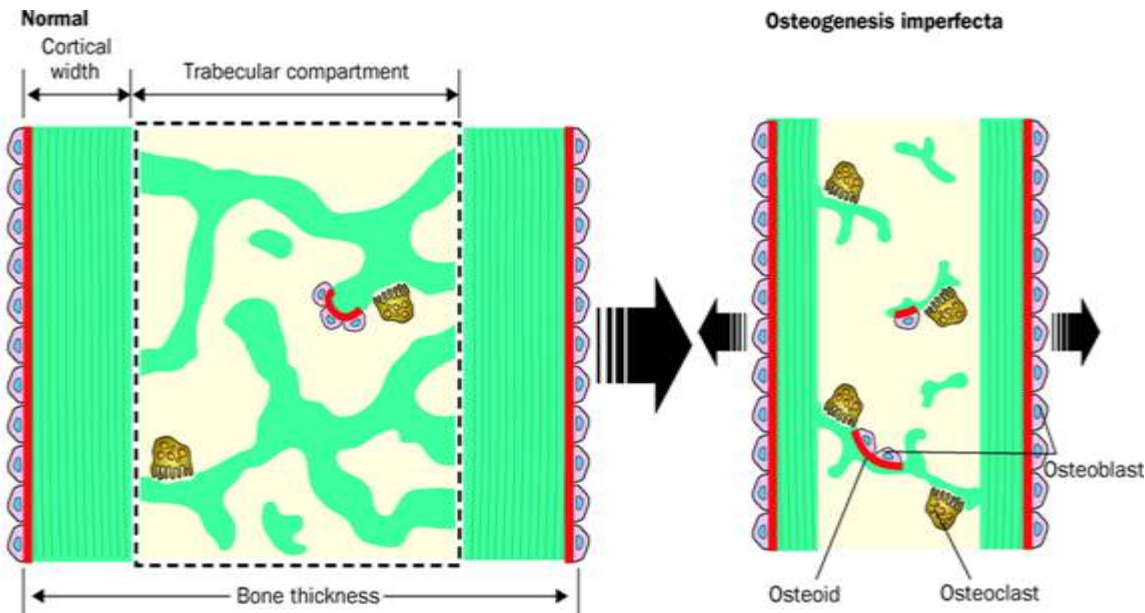


Marc E. Tischler, PhD
Dept of Chemistry &
Biochemistry
Univ of Arizona

• Етіопатогенез

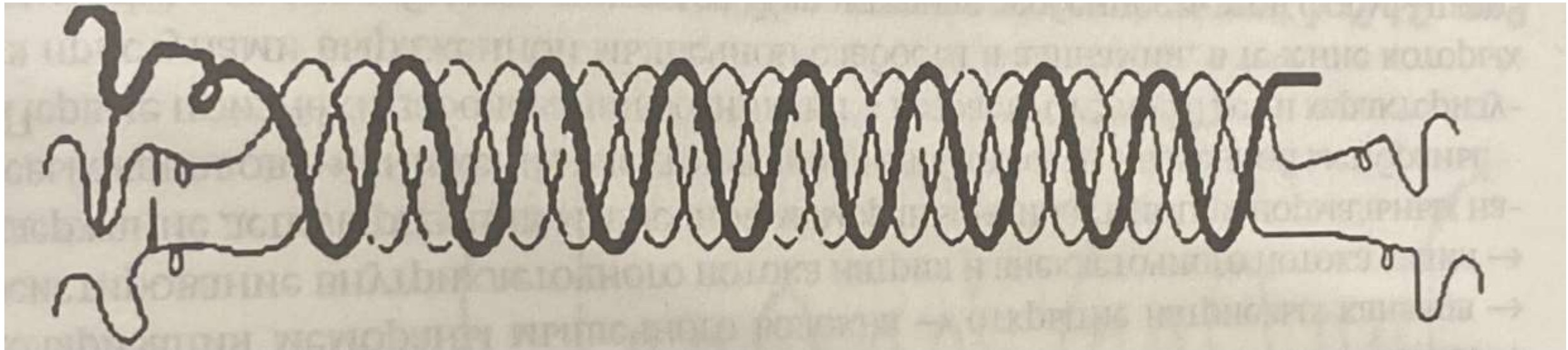
Молекула колагену I типу складається з трьох поліпептидних ланцюгів (двох $\alpha 1$ і одного $\alpha 2$), які утворюють потрійну спіральну структуру. Для правильного формування потрійної спіралі ланцюги колагену повинні мати у своєму складі залишок гліцину в кожній третій позиції (X-Y-Gly). Найбільш типовою причиною розвитку недосконалого остеогенезу, що призводить до аномалії в послідовності ланцюга колагену, є точкова мутація, яка впливає на залишок гліцину в генах Col1A1 або Col1A2. За наявності такої мутації клітини виробляють суміш нормального та аномального колагену, внаслідок чого фенотип хвороби може варіювати від легкого до летального залежно від того, якого з двох ланцюгів ($\alpha 1$ або $\alpha 2$) торкнулося, від розташування ділянки, в якій виникає заміщення, в потрійній спіралі, і від того, на яку амінокислоту відбувається заміна гліцину. Волокна колагену забезпечують еластичність кісток і орієнтовані в певному напрямку з розташованими між ними кристалами гідроксиапатиту, які забезпечують механічну ригідність і міцність.

Кісткова тканина



Спадкове захворювання, за якого порушується формування кісткової тканини. В основі лежить дефект колагену 1-го типу - структурного білка кісткової тканини. Хворі з цим захворюванням мають недостатню кількість цього білка, або його якість не відповідає нормі.

Будова колагену (три поліпептидні ланцюги, два α 1 і один α 2, які утворюють потрійну спіральну структуру)



КЛІНІЧНИЙ РОЗБІР

Вагітна С. 26 років: уперше звернулася в наш центр у терміні гестації 24 тижні з підозрою на скелетну дисплазію у плода, виявлену під час УЗД.

Скарги: на періодично тягнучі болі в ділянці низу живота і поперекового відділу хребта, на швидку стомлюваність.

Дана вагітність II, настала без преконцепціональної підготовки. Протікала на тлі раннього гестозу у вигляді нудоти та блювання.

З анамнезу : відомо, що народилася від другої доношеної вагітності в 39-40 тижнів, фізіологічних пологів із вагою 2900 г.

У віці 3 років перенесла перелом правої трубчастої великогомілкової кістки без зміщення.

У віці 4 років перенесла перелом лівої великогомілкової кістки без зміщення.

У віці 4,5 років - перелом правої ключиці.

У віці 4 роки 11 місяців - перелом лівої ключиці.

У віці 5 років - операція на правому колінному суглобі внаслідок травми.

У віці 9 років - операція з приводу пупкової грижі, встановлений ПМК I ст.,

У віці 12 років - перелом 4 пальця на правій верхній кінцівці.

У віці 14 років - перелом лівої великогомілкової кістки.

У фенотипі жінки: низький зріст 158 см, вага 49 кг, русяве тонке ламке волосся, блакитні склери, викривлення носової перегородки, високе піднебіння, довга шия, бліді шкірні покриви підвищеної еластичності, гіпермобільність суглобів, вузька грудна клітка, сколіоз, пупкова грижа (стан після оперативного лікування), клинодактелія IV пальця верхньої правої кінцівки.

Обтяжений родовід: у рідної сестри і батька в анамнезі часті переломи довгих трубчастих кісток.

Результати обстеження:

УЗД (I) скринінг був проведений у 12 тижнів вагітності, висновок: патології не виявлено.

Результат I біохімічного скринінгу - показники PAPP-A-1,05 MOM (0,5-2,0), В-ХГЛ-1,07 MOM (0,5-2,0) в межах норми, індивідуальний ризик трисомії 13,18, 21 - низький.

При проведенні УЗД (II) скринінгу: в терміні 19 тижнів гестації відзначався гіперехогенний фокус (ГЕФ) - 2,4 мм в порожнині лівого шлуночка серця.

У терміні 24 тижні вагітності проводилося повторне УЗД, де відзначалася скелетна дисплазія у плода. Розміри голови плода на 23-24 тижні (61мм), живота на 24 тижні (ОЖ-181мм), довжина стегнових кісток на 21-22 тижні (35), довжина плечової кістки на 22-23 тижні. (37мм), ГЕФ-2,7мм.

Проведено УЗД ex. consilio в МСММГЦ -ЦР(О)З: Вагітність 24,4 тиж. за анамнезом, 23-24 тиж за УЗД. У плода звертали на себе увагу вкорочення довгих трубчастих кісток, більшою мірою стегнових -21,4 тиж. (Виявлено зміни: розбіжності в термінах на 2 тижні (голова, живіт - 23 тижні), вкорочення довгих трубчастих кісток більшою мірою стегнових, вони викривлені, неоднорідної осифікації, не можна виключити внутрішньоутробний перелом однієї стегнової кістки у плода. Було запідозрено системну скелетну дисплазію у плода. МПШ.

З огляду на фенотип вагітної, наявність більш ніж 5 переломів в анамнезі, часті переломи в її сестри і батька, можна думати про недосконалий остеогенез III типу (АД-тип успадкування) вагітної та у плода.

Диференційний ряд включає: гіпофосфатазію, кампомелічну дисплазію, тубулопатії та ін. системні скелетні дисплазії.

Для уточнення діагнозу жінці було рекомендовано обстеження.

- Консультація професора Гречаніної О.Я., з метою уточнення діагнозу.
- УЗД в динаміці,
- УЗД нирок вагітної,
- Дослідження фосфорно-кальцієвого обміну,
- ГАГ, оксипролін,
- 25 (ОН)Д,
- Вітаміни: В9, В12,
- Біохімічний аналіз крові,
- Дослідження поліморфних варіантів генів системи фолатного циклу і факторів згортання.

Voluson
34

ΧΜΣΜΓЦ ЦР(О)З

23.10.2019

09:44:48

TIa <0.1
TIb <0.1
MI 1.0

RAB6-RS
AK

12.9cm / 2.5
60° / 22Hz
2.Trim

HH PI 7.20 - 3.10
AO 95%
Gn 5
C7 / M7
FF3 / E3
SRI II 2 / CRI 1

Voluson
SB



ХМСМГЦ ЦР(О)З

23.10.2019 09:36:36

TIs <0.1
Tib <0.1
MI 1.0
RAB6 RS
AK
12.9cm / 1.7
60° / 22Hz
2.Trim
HH PI 7 20 - 3.10
AO 95%
Gn 5
C7 / M7
FF3 / E3
SRI II 2 / CRI 1

Voluson
S8



58

XMCMГЦ ЦР(О)З

23.10.2019

09:40:52

TIs <0.1

TIb <0.1

MI 1.0

RAB6 RS

AK

12.9cm / 2.2

60° / 22Hz

2 Trim

HH PI 7 20 3.10

AO 95%

Gn 5

C7 / M7

FF3 / E3

SRI II 2 / CRI 1

Voluson
S8





ХМСМГЦ ЦР(О)З

23.10.2019

09:46:40

ТІВ <0.1

ТІв <0.1

МІ 1.0

12.9cm / 2.4

60° / 22Hz

2.Trim

HH PI 7.20 3.10

AO 95%

Gn 5

C7 / M7

FF3 / E3

SPI II 2 / CRI 1

Voluson
58

MEDIKO-GEN.CENTER.KHARKIV
W

13:59:21 Mi 11/12/2019
Ga 30W0D GED 19/02/2020

SIEMENS

CH5.2
Geb.hilfe
30 dB
5.0 MHz
DB 60 dB
Persistenz 3
Kontur 1
A/Bf 3
Skala G
Farbo 1



Modus

O/U Umkehr

L/R Umkehr

15cm Z
18B/Sek.

Bf253

Bildauf

Startmarke

Endmarke

Marke rücksetz

Frequenz

IB: Vorsch.

Результати обстеження:

Виявлено поліморфізм у генах фолатного циклу: ген MTRR66GG (гетерозигота); ген MTHFR677 CC (норм. гомозигота), ген MTR2756 AA (норм. гомозигота).

-Аналіз поліморфізмів, асоційований із тромбофілічними станами: ген F1 20210 GG (норм. гомозигота), ген FV 506 RR (норм. гомозигота).

-Виявлено поліморфізм, асоційований з артеріальною гіпертензією та інфарктом міокарда: ген AGT I 174TM (гетерозигота), ген AGT II 235MT (гетерозигота).

-Гомоцистеїн-7,51 мкмоль/л (для третього триместру 4,3).

-Фолієва кислота (вітамін B9) -52,98 ммоль/л↓ (52,55-119,59).

-Ціанокобаламін (вітамін B12) -0,125 нмоль/л ↓ (0,148-0,443).

-25 (ОН) Д-54,33 нмоль/л↓ (51-75).

-Інфектологічне обстеження: носій ВПГ 1/2 типу.

- Експрес-тест сечі: всі показники в межах норми.

-Біохімічний аналіз крові: глюкоза 4,17↓ ммоль/л (4,22-6,11), сечовина ↓1,8ммоль/л (2,1-7,1); лужна фосфатаза, холестерин загальний, АСТ, АЛТ, тригліцериди, кальцій, фосфор, креатинін, ГГТ -показники в межах норми.

-Експрес-тест сечі: усі показники в межах норми.

-Добовий аналіз сечі: сечова кислота 175 ↓ммоль/добу (333-583), ГАГ сечі-50 од ЦПХ (до 50).

Проведено консультацію професора Гречаніної О.Я.

З огляду на скарги, анамнестичні дані, дані фенотипу, родоводу, результати обстеження, був встановлений діагноз: Вагітність 25-26 тижнів (від УЗД), фетальні параметри плода відповідають: голова на 25-26 тижнів, живіт-24-25 тижнів, стегнові кістки 23-24 тижнів).

У плода і у вагітної Недосконалий остеогенез, ІІІ тип (АД тип успадкування).

Було призначено комплексну терапію: вітамін С, Метафолін (В9), Омега3, метилкобаламін (В12), Декристал. Дієтотерапія (молоко, червона ікра, продукти збагачені вітаміном С).

Додаткові методи обстеження (дослідження ГАГ за фракціями, бактеріологічний аналіз сечі).

Під час повторної консультації:

- Вітамін В12 -0,127 нмоль/л↓ (0,148-0,443)
- 25(ОН)Д-54,31 нмоль/л ↓ (51-75)
- Вітамін С-9,754 нмоль/л (5,1-9,17)
- Вітамін В5 -6,21 мкколь/л (5,1-9,17)
- Вітамін В6 (піридоксин) -16,01 нг/мл (8,6-27,2)
- Кл.аналіз крові: Нв-112 г/л
- Гомоцистеїн -7,48 мкмоль/л ↑ (ІІІ-триместр 3,3)
- Інфектологічне обстеження: вагінальний кандидоз.
- ГАГ крові: важко розчинні сульфоглікани ІІІ фракції ↑↑↑↑- 13.01 Од (1.17-2.75)

Загальні сульфоглікани - 23.19 Од ↑ (8.12-15.64)

Розчинні сульфоглікани (хондроїтин-6-сульфат) 9,19 Од (4.93-9.87)-І фракція

Середньорозчинні сульфоглікани (хондроїтин-4-сульфат)-ІІ фракція-0,99 Од (0,59-4,57).

Продовження: повторної консультації професора Гречаніної О.Я.

УЗД, висновок: Вагітність 34-35 тиж. за датою менструації. Фетальні параметри плода відповідають: голівка 34-35 тижнів, стегнові кістки вкорочені (відповідають 30-31 тижню), вигнуті, деформовані в місцях перелому з ознаками демінералізації.

У плода і у вагітної недосконалий остеогенез, III тип (АД-тип успадкування).

Високий ризик травматичних ускладнень під час пологів, як матері, так і дитини.

Аналізуючи отримані дані, відмічається тенденція до викривлення кісток кінцівок, нових переломів немає, старі відновлюються, тому рекомендується продовження розпочатої терапії, тому що вітамін Д залишається в 1,5 раза нижчим за верхню межу норми, підвищеними залишаються рівень гомоцистеїну. Дієтичних обмежень у білковій їжі не потрібно, але слід підтримувати ремітилювання гомоцистеїну в метіонін призначенням ТМГ (триметилгліцин), метафоліну, вітамін Д3, вітамін С, Омега3.

Допологова госпіталізація та розродження в Перинатальному центрі.

Від рекомендованого молекулярно-генетичного дослідження з метою підтвердження діагнозу НО- вагітна відмовилася.

■ Пренатальна діагностика:

Недосконалий остеогенез II і III типів може бути діагностований пренатально.

УЗД діагностика: Візуалізація внутрішньоутробних переломів, збільшення прозорості шийного простору і товщини комірцевої складки (II тип); зниженої ехогенності кісток плода з подальшим виявленням множинних переломів, деформацій (14-й тиждень).

З 18 тижня деформація довгих трубчастих кісток з/без їхнього вкорочення, ознак переломів, остеопенії (за III типу), зрідка після 20 тижня за IV типу ПЗ

Біопсія ворсинок хоріона з культивуванням клітин (наявність колагену I типу у вигляді посттрансляційної супермодифікації проколагену на електрофорезі, або ворсинок хоріона/амніоцентезу з метою отримання фетальної ДНК для молекулярного аналізу генів, які беруть участь у розвитку недосконалого остеогенезу).

Згідно з клінічними рекомендаціями Європейської організації контролю молекулярного тестування (European Molecular Genetics Quality Network, EMQN), першим кроком до ранньої діагностики недосконалого остеогенезу є молекулярний аналіз генів COL1A1/2, а після вторинної оцінки та підтвердження діагнозу - аналіз ДНК інших причинних генів. Пренатальна або передімплантаційна генетична діагностика з можливістю переривання вагітності або унеможливлення імплантації ембріона, що має патогенну мутацію, можлива в разі виявлення вже відомих патологічних варіантів мутацій генів.

ХМСМГЦ ЦР(О)З
23.10.2019 10:05:39

TIs <0.1
TIb <0.1
MI 1.0

RAB6 RS
AK
12.9cm / 1.5
60° / 22Hz
2.Trim
HH Pt 7.20 3.10
AO 95%
Gn 5
C7 / M7
FF3 / E3
SRI II 2 / CR3 1



XMCMГЦ ЦР(О)З
23.10.2019 10:00:54

TIa <0.1
TIb <0.1
MI 0.9

RAB6 RS
AK
8.1cm / 0.9
B54°/V55°
37 Hz
Routine
Qual mid1
Mix60/40
CRI 1/SRI 3D 4
3D Static



ХМСМГЦ ЦР(О)З

23.10.2019 10:06:14

TIa <0.1
TIb <0.1
MI 1.0

RAB6 RS
AK
8.9cm / 0.9
BS6°/V55°
34 Hz
Routine
Qual mid1
Mix60/40
CRI 1/510 30.4
10 Stable



ХМСМГЦ-ЦР(О)З

18.12.2019 09:29:17

TIa 0.2
TIb 0.2
MI 1.1

RAB6 RS
AK
15.0cm / 1.5
60° / 27Hz
3.Trim
HL 7.50 4.40
AO 97%
Gn 2
C6 / M7
FF5 / E3
SRI II 3 / CRI 3

SR







XMCMГЦ ЦР(О)З
18.12.2019 09:25:37

TI_s 0.2
TI_b 0.2
MI 1.1

RAB6 RS
AK
15.0cm / 1.6
60° / 27Hz
3 Trim
HL 7.50 4.40
AO 97%
Gn 2
C6 / M7
FF5 / E3
SRI II 3 / CRI 3

SR

Результат вагітності: дільничний педіатр повідомила дані, пологи відбулися в терміні 38 тижнів у ХГПЦ, шляхом кесаревого розтину. Народилася дівчинка з вагою 2800г.

При виписці діагноз: У новонародженої, деформація стегнових кісток. Вивих тазостегнових суглобів.

Сім'я на консультацію в МСМГЦ-ЦР(О)З-не з'явилася.

Зі слів лікаря, сім'я переїхала жити в Полтаву до батьків.

Молекулярно-генетичне дослідження постнатально з метою підтвердження діагнозу:

Недосконалого остеогенезу III типу шляхом ідентифікації мутантного гена в молекулі ДНК

COL 1A1 та COL1A2 - не проводилося.

Лабораторно-інструментальна діагностика НО:

- Дослідження: колагену, баланс кальцію, фосфору, лужної фосфатази, вітаміну D у крові, ГАГ крові та сечі, гомоцистеїну, вітаміни групи В.
 - Поліморфні варіанти генів системи фолатного циклу і факторів згортання.
 - УЗД
 - Рентгенографія.
 - Денситометрію (оцінка мінеральної щільності кісток).
 - Біопсію кісткової тканини з подальшим дослідженням отриманого зразка.
-

Диференціальна діагностика

Ахондрогенез I типу (ген SLC26A2) - найтяжча форма вродженої хондродисплазії (вада розвитку кісткової та хрящової тканин). Характеризується зменшеними розмірами тіла, короткими кінцівками, брахідактилією (короткі товсті пальці), вузькою грудною кліткою та іншими скелетними аномаліями, збільшеним животом.

Неонатальний гіперпаратиреоз - захворювання, що протікає з гіперкальціємією, нормальним або підвищеним вмістом лужної фосфатази, з високим паратгормоном у крові та остеопенією з періостальною елевацією.

Інфантильна гіпофосфатазія - аутосомно-рецесивне захворювання, що маніфестує в дитячому віці з дефектів кісткоутворення, що характеризуються вираженим остеопорозом, мікромелією, деформацією кінцівок і переломами.

Наслідки жорстокого поводження з дітьми або невинної травми.

Коул-Карпентер синдром (гени P4HB, SEC24D) характеризується деформаціями кісток, множинними переломами (кістковий фенотип схожий на недосконалий остеогенез IV типу з рецидивуючими діафізарними переломами), очним екзофтальмом (завдяки наявності неглибоких орбіт), птозом, краніосиностозом, вираженими лобовими горбами та гідроцефалією.

Синдром Брука (гени FKBP10, PLOD2) - аутосомнорецесивний стан, що характеризується крихкістю кісток, вродженими контрактурами суглобів, клишоногостістю, нормальними або блакитними склерами і наявністю вормієвих (вставних) кісток.

Синдром Елерса-Данло (ген PLOD1, COL3A1, COL5A1, COL5A2 і деякі інші) - рідкісне спадкове захворювання сполучної тканини, яке клінічно характеризується гіпотонією і кіфосколиозом під час народження, гіпермобільністю суглобів, наделастичністю і крихкістю шкіри.

Хайду-Чейні синдром (ген NOTCH2) - аутосомнодомінантне захворювання кісткової тканини, для якого характерні низькорослість унаслідок затримки росту, кондуктивна приглухуватість, дисморфічні особливості обличчя та голови (мікрогнатія, гірсутизм, низько розташовані вуха, маленький рот), рання втрата зубів, остеопенія/остеопороз, патологічні переломи, вормієві (вставні) кістки, неспроможність швів окостеніння.

Остеодиспластична геродермія (ген SCYL1BP1) - рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, що поєднує кісткову патологію (карликовість, поширений остеопороз, компресійні переломи хребців, довгих трубчастих кісток, рідко - випадки кіфозу/сколіозу, вормієві кістки, гіпоплазія верхньої щелепи та прогнатизм нижньої щелепи) з фасціальною (деформація вушних раковин), а також із недосконалим дентиногенезом, патологічним станом шкірних покривів у вигляді в'ялості та вираженої зморщеності шкіри обличчя з провисаючими щоками (пацієнти мають старечий вигляд).

Аутосомно-рецесивний остеопетроз, або "мармурова" хвороба кісток (найчастіший ген TCIRG1), - клінічний синдром, що характеризується нездатністю остеокластів резорбувати кісткову тканину та, як наслідок, порушенням процесу ремоделювання кісткової тканини (синці, що виникають, та кровоточивість тканин).

Вітамін D-дефіцитний рахіт призводить до дефекту кісткової мінералізації та порушення в дозріванні хондроцитів на кінцях пластинок росту, у зв'язку з чим кістки стають м'якими (остеомалаяція).

Ідіопатичний ювенільний остеопороз, як правило, проявляється в препубертатному періоді і включає в себе остеопороз і переломи. Недосконалий дентиногенез може виникати окремо від недосконалого остеогенезу як ізольоване спадкове захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування внаслідок мутацій у гені DSPP на хромосомі 4.

Синдром Макк'юна-Олбрайта (ген GNAS1) протікає із вторинною гіпофосфатемією, що виникає на тлі втрати фосфору із сечею (гіперфосфатурія), що призводить до розвитку остеомалаяції.

Синдром Фанконі - це ураження проксимальних ниркових каналців.

Пухлиноіндукована остеомалаяція - паранеопластичний синдром із вторинною гіпофосфатемією внаслідок зниження ниркової реабсорбції фосфору за нормальної або низької концентрації 1,25-дигідроксівітаміну D у сироватці крові, остеомалаяцією та міопатією, що є аналогічними до тих, що спостерігаються при спадковій гіпофосфатемії.

Лікування НО:

Комплексний підхід:

-Дієтотерапія (у раціоні має бути кальцій, фосфор і вітамін D, риба, молочні продукти, яйця і горіхи).

-Хірургічні методи (за важких форм для запобігання переломам нижніх кінцівок, всередину кісток телескопічні стрижні, штифти), виправлення скаліозу.

-Вправи (спеціальний комплекс рухів, які допомагають зміцнити м'язи, опорно-руховий апарат).

-Консультація психотерапевта (у разі страху отримання чергової травми під час ходьби).

-Ліки: біфосфонати (впливають на кістковий метаболізм; допомагають зупинити руйнування кістки, збільшують її мінеральну щільність, зменшують біль і знижують кількість переломів).

-Клітинна і генна терапія (перебувають у фазі розробки). Для лікування людині планують вводити стовбурові клітини, які є попередниками остеобластів, що формують кісткову тканину і синтезують колаген.

Також проводять дослідження, за яких намагаються пересаджувати в кістку пацієнта його власні клітини-остеобласти зі зміненою генетичною структурою. Вони мають синтезувати колаген із нормальною будовою молекули.

Ускладнення НО:

- Часті респіраторні захворювання.
- СЗРП
- ВІР, МВІР
- Відшарування плаценти
- Передчасні пологи
- Макроцефалія (ускладнення під час пологів, як з боку матері, так і з боку дитини).
- Гіпертрофія плода (дефіцит маси тіла).





Дякую за увагу!