

Выводы: Таким образом, частота повторных ППОБ у лиц 50 лет и старше увеличивается ежегодно и достигает через 5 лет после первого перелома 3,8% у мужчин и 6,9% у женщин. Ограничениями данного исследования могли стать недостаточная выборка для длительного наблюдения. Также могли не войти в анализ данные о пациентах, поменявших место жительства.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВЗРОСЛОГО ПАЦИЕНТА С ДЕТСКОЙ ФОРМОЙ ГИПОФОСФАТАЗИИ ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКОГО, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО И ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

Буклемишев Ю.В., Волков А.В., Родионова С.С., Тиссен Б.Т.

ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Цель: Оценить эффективность патогенетического лечения гипофосфатазии у взрослого пациента по данным клинического, рентгенологического и гистоморфометрического исследования.

Гипофосфатазия – редкое медленно прогрессирующее генетическое заболевание, обусловленное мутациями в гене ALPL, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы TNSALP, проявляющееся нарушениями в минерализации костей скелета и зубов, неврологической патологией, вторичными системными осложнениями, приводящими к инвалидизации больных.

Патогенетической терапией гипофосфатазии является пожизненная фермент-заместительная терапия человеческой рекомбинантной TNSALP – асфотазой альфа, одобренная в 2015 году FDA для лечения перинатальной, инфантильной и детской форм гипофосфатазии. С конца 2019 г. препарат зарегистрирован для медицинского применения в РФ у детей. Встречаются единичные данные о использовании асфотазы альфа у взрослых пациентов.

Хотим представить опыт лечения взрослого пациента с детской формой ГФФ, осложненной перестроечными переломами бедренных костей которому диагноз ГФФ был поставлен через 39 лет от появления первых симптомов и назначена патогенетическая терапия. Пациент Б., 1978 г.р., обратился на консультацию в КДО, центр остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ 21.12.2017 с жалобами на прогрессирующие боли в области правого бедра в в/з, деформацию нижних конечностей, слабость. При сборе анамнеза, со слов пациента и его родителей, выяснено что начало заболевания отмечено в возрасте 1,1 года, когда появилась вальгусная деформация нижних конечностей, хромота. Выпадение молочных зубов с 1,2 года с корнями.

Диагностирован рахит, однако консервативное лечение, включающее витамин Д, эффекта не принесло. Деформации продолжали прогрессировать.

В возрасте 9 лет, затем в 12 лет повторно из-за рецидива деформаций в отделении костной патологии детского возраста ЦИТО, проведены операции: подмышечковые корригирующие остеотомии костей обеих голеней. В марте 1993 года из-за повторной деформации проведены операции: надмышечковые остеотомии обеих бедренных костей. Формирование костных мозолей в послеоперационные периоды происходило в более поздние сроки. Впервые уровень ЩФ был определен в 1993 г. и составлял ЩФ - 264 (448-896) нмоль\сл., что было в два раза ниже возрастной нормы, Однако эти данные не учитывались.

С 20 лет потеря постоянных зубов, с корнями, оставшиеся единичные зубы фиксированы за счет слизистой, и внешних конструкций.

Повторное обращение в НМИЦ ТО в декабре 2017 г. с жалобами на прогрессирующие боли в области в/з левого бедра, слабость. Боли появились постепенно, без предшествующей травмы начиная с июня 2017 г. Уровень ЩФ крови снизилось до - 5 (40-135) Ел в 2017 г.

Рентгенологически, по данным КТ, МРТ, КТ-скеаграмм выявлены перестроечные переломы обеих бедренных костей (правой бедренной кости в в/з, левой бедренной кости. По данным рентгеновской денситометрии не выявлено снижение минеральной костной плотности. QST – МПК превышает возрастную норму.

Рекомендована консервативная терапия, включающая альфакальцидол и оссеин-гидроксипатитный комплекс, разгрузка при помощи костылей, ношение ортеза. На фоне проводимого лечения отмечена отрицательная динамика, усиление болевого синдрома, расширение щели перестроечного перелома. Отсутствовала динамика уровня ЩФ.

Проведен генетический анализ крови пробанда и его родственников на мутацию ALP. У пациента, его матери, и сына выявлена мутация (MIM 171760 транскрипт RefSeq:NM_000478), болезнь гипофосфатазия (OMIM 146300). Выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.182 G>A (p.G61E) в гетерогенном состоянии в 4 экзоне. Проведен биоинформатический анализ предсказания патогенности замены p.Gly61Glu: программы Mutation Taster, PolyPhen-2, SIFT, PROVEAN – патогенный вариант. Кроме того у пробанда и его отца выявлена мутация (MIM 171760 транскрипт RefSeq:NM_000478), болезнь гипофосфатазия (OMIM 146300). Вариант нуклеотидной последовательности с.571 G>A (p.Glu191Lys) в гетерогенном состоянии в 6 экзоне описан в базах данных ALPL-SESEP и HGMD (CM920019).

Исходя из анамнеза заболевания, уровня ЩФ крови, наличия перестроечных переломов бедренных костей, данных генетических анализов крови - был верифицирован диагноз - Гипофосфатазия, детская форма. Осложненная перестроечными переломами обеих бедренных костей. Варусная деформация нижних конечностей.

До начала лечения асфотазой альфа пациенту проведена биопсия из крыла подвздошной кости с гистоморфометрическим исследованием.

С февраля 2019 г пациент начал получать препарат для заместительной терапии асфотаза альфа 80 мг. 0,8 мл. в комбинации с альфакальцидолом и препаратами кальция.

Результаты и обсуждение: Начиная с месячного курса терапии у пациента отмечено прогрессирующее улучшение самочувствия, увеличение толерантности к нагрузкам, скорости ходьбы.

При контрольном обследовании на срок 8 мес. терапии выявлено практически полная консолидация перестроечных переломов в/3 диафиза правой бедренной кости и н/3 диафиза левой бедренной кости.

Повторная биопсия из крыла подвздошной кости была проведена в срок 1 года от начала лечения асфотазой альфа.

Сравнительный анализ структуры костной ткани в образце 1 и образце 2 свидетельствует о изменении микро- и макроструктурной организации костной ткани подвздошной кости, а именно увеличения количества компактного матрикса кости, снижение признаков остеокластической резорбции, формирование правильной гистологической структуры кортикальной пластинки, характерной для плоской кости, упорядочивание костных трабекул. Морфометрическое исследование продемонстрировало макроскопическую перестройку костного вещества, а именно снижение и нормализацию относительного объема костной ткани (с 64% до 48%), уменьшение диаметра трабекул (с 198 мкм. до 85 мкм), снижение и нормализация активности остеогенеза.

Выводы: Описанный клинический случай показывает медленное прогрессирующее течение гипофосфатазии и возможность консолидации перестроечных переломов костей без применения оперативного лечения. Показана высокая эффективность лечения патогенетической фермент-замещающей терапии при гипофосфатазии, несмотря на длительный срок от начала появления первых симптомов. На фоне лечения отмечена выраженная клиническая, рентгенологическая положительная динамика, подтвержденная и по данным гистоморфометрии.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Валеева Д.И., Тюрин А.В.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Введение. Несовершенный остеогенез (НО) – это гетерогенная группа заболеваний с разным типом наследования, характеризующаяся хрупкостью костей, частыми переломами, костными деформациями и нарушением костной микроархитектоники [1,2]. Дефект синтеза или переработки коллагена I типа, лежащий в основе заболевания, приводит к нарушению продукции остеоидов, влияя на энхондральную и внутримембранную оссификацию. В гистологической картине биоптатов костной ткани пациентов с НО наблюдается относительное увеличение количества остеобластов и остеокластов, образование незрелой ретикулофиброзной костной ткани, мелкоочаговые интерстициальные остеонекрозы, неправильная организация костных трабекул и коллагенового матрикса [3]. Однако, с учетом относительно невысокой частоты встречаемости заболевания, данные о состоянии костной системы немногочисленны, зачастую носят противоречивый характер в силу генетической гетерогенности и клинической вариабельности заболевания и нуждаются в дальнейшем исследовании.

Цель. Анализ морфо-функционального состояния костной системы у пациентов с несовершенным остеогенезом молодого возраста.

Материал и методы. В исследование были включены 12 пациентов с несовершенным остеогенезом в возрасте от 18 до 44 лет, и 30 сопоставимых по возрасту здоровых лиц без признаков заболеваний костно-мышечной системы. Было проведено комплексное обследование, включавшее в себя клинический осмотр, в том числе оценку болевого синдрома в спине и суставах по ВАШ и наличие органических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с помощью модифицированной шкалы Т.И. Кадуриной, определение общего и ионизированного кальция, щелочной фосфатазы, рентгенография костей скелета; двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме Total Body. Математическая обработка результатов исследования проводится с помощью программ «Statistica 13.0» и Microsoft Excel. Для сравнительного анализа двух независимых выборок применяется t-критерий Стьюдента. При сравнении частот в группах больных и контроля применялся точный критерий Фишера поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2х2. Силу ассоциаций оценивается в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR).

Результаты. В группе пациентов с несовершенным остеогенезом возраст варьировал от 19 до 34 лет (средний возраст $24,75 \pm 5,31$ лет). 5 пациентов получали терапию бисфосфонатами до 18 лет. Количество переломов до 18 лет варьировало от 4 до 35 (медиана 9,5 [6; 13,5]). После 18 лет переломы продолжились у 7 пациентов. Счет фенотипических признаков ДСТ составил $13,08 \pm 4,39$ баллов при пороговом значении 8 баллов. Боль в спине отмечали 8 пациентов (67%), боль в суставах – 11 (92%). Средний уровень минеральной плотности костной ткани (МПКТ) составил $1,045 \pm 0,208$ г/см³, показатель Z-критерия составил $-0,375 \pm 1,43$. В группе контроля средний возраст составил $19,96 \pm 0,76$ лет. Переломы носили единичный характер и были связаны со значительными внешними воздействиями. Счет фенотипических признаков ДСТ составил $7,96 \pm 3,73$ балла. Боль в спине отмечали 19 обследованных (63%), боль в суставах – 14 (47%). Средний уровень МПКТ составил $1,159 \pm 0,082$ г/см³, показатель Z-критерия составил $0,97 \pm 0,606$. При проведении сравнительного анализа обследованных параметров выявлено статистически значимые различия в уровне МПКТ и Z-критерия ($t=2,85$; $p=0,0067$ и $t=4,34$; $p=0,0001$ соответственно). Несмотря на первичный дефект