



КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616-053.36

СЛУЧАЙ ОСТЕОПЕТРОЗА У РЕБЁНКА 1 ГОДА 7 МЕСЯЦЕВ

**Т.А. РОМАНОВА¹, Е.В. ПОДСВИРОВА¹
Н.Я. СЫСОЕВА², Л.В. РУБЦОВА²
Е.И. РУДНЕВА², Л.Н. ВОСКОВСКАЯ²
Ю.В. МАХОНИНА²**

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *Детская областная клиническая больница, г. Белгород*

e-mail: romanova@bsu.edu.ru

В статье представлена историческая справка и описан случай редкого заболевания – остеопетроза у ребёнка в возрасте 1 год 7 мес.

Ключевые слова: ребёнок, случай, остеопетроз, заболевание

Остеопетроз (мраморная болезнь, врожденный остеосклероз, болезнь Альберс-Шенберга) – редкое наследственное заболевание, при котором отмечается генерализованное избыточное костеобразование, ведущее к утолщению костей, сужению и даже полному исчезновению костномозговых пространств. Поэтому для остеопетроза характерна триада: повышенная плотность костей, их ломкость и анемия. Заболевание впервые описано немецким хирургом Альберс-Шенбергом в 1904 г.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез остеопетроза изучены недостаточно. Несомненно участие наследственных факторов, с которыми связано нарушение развития костной и кроветворной ткани. При этом происходит избыточное формирование функционально неполноценной костной ткани. Полагают, что процессы продукции кости преобладают над ее резорбцией, что связано с функциональной несостоятельностью остеокластов. С нарастающим вытеснением костью костного мозга связано развитие анемии, тромбоцитопении, появление очагов внекостномозгового кроветворения в печени, селезенке, лимфатических узлах, что ведет к их увеличению.

Классификация. Различают две формы остеопетроза: раннюю (аутосомно - рецессивную) и позднюю (аутосомно – доминантную). Ранняя форма остеопетроза проявляется в раннем возрасте, имеет злокачественное течение, нередко заканчивается летально; поздняя форма протекает более доброкачественно.

Патологическая анатомия. При остеопетрозе может быть поражен весь скелет, но особенно трубчатые кости, кости основания черепа, таза, позвоночник, ребра. При ранней форме остеопетроза лицо имеет характерный вид: оно широкое, с широко расставленными глазами, корень носа вдавлен, ноздри развернуты, губы толстые. При этой форме отмечают гидроцефалию, повышенное оволосение, геморрагический диатез, множественные поражения костей, тогда как при поздней форме остеопетроза поражение костей, как правило, ограниченное. Очертания костей

могут оставаться нормальными, характерно лишь колбовидное расширение нижних отделов бедренных костей. Кости становятся тяжелыми, распиливаются с трудом. На распилах в длинных костях костномозговой канал заполнен костной тканью и часто не определяется. В плоских костях костномозговые пространства также едва определяются. На месте губчатого вещества находят плотную однородную костную ткань, напоминающую шлифованный мрамор (мраморная болезнь). Разрастание кости в области отверстий и каналов может приводить к сдавлению и атрофии нервов. Именно с этим связана наиболее часто встречающаяся атрофия зрительного нерва и слепота при остеопетрозе. Микроскопическая картина чрезвычайно своеобразна: патологическое костеобразование происходит на протяжении всей кости, масса костного вещества резко увеличена, само вещество кости беспорядочно нагромождено во внутренних отделах костей. Костномозговые пространства заполнены беспорядочно расположенными слоистыми костными конгломератами или пластинчатой костью с дугообразными линиями склеивания; наряду с этим встречаются балки эмбриональной грубоволокнистой кости. Видны единичные участки продолжающегося костеобразования в виде скоплений остеобластов. Остеокласты единичны, признаки резорбции кости выражены незначительно. Архитектоника кости вследствие беспорядочного образования костных структур утрачивает свои функциональные характеристики, с чем, очевидно, связана ломкость костей при остеопетрозе. В зонах энхондрального окостенения резорбция хряща практически отсутствует. На основе хряща формируются своеобразные округлые островки из костных балок, которые постепенно превращаются в широкие балки.

Диагноз устанавливают клинико-рентгенологически. Заслуживает внимания наблюдаемая иногда у этих больных резко избыточная костная мозоль, напоминающая опухоль, – псевдосаркома.

Осложнения. Часто возникают переломы костей, особенно бедренных. В местах переломов нередко развивается гнойный остеомиелит, который иногда является источником сепсиса.

Лечение. Симптоматическое, ортопедическое, кальцитриол. В тяжёлых случаях – пересадка костного мозга.

Причины смерти. Больные остеопетрозом чаще умирают в раннем детском возрасте от анемии, пневмонии, сепсиса [1, 2].

Мы наблюдали раннюю форму (аутосомно-рецессивную) остеопетроза.

Больная И., 1 год 7 мес., находилась в педиатрическом отделении № 2 Детской областной клинической больницы г. Белгорода с 25.01.2011 г. по 02.02.2011 г.

Поступила с жалобами на: подкожные гематомы, бледность, вялость.

Девочка от 2-й нормально протекавшей беременности, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении 3200 г, длина 49 см., закричала сразу. Выписана из роддома на 7-е сутки. Период новорожденности без особенностей.

Профилактические прививки: вакцинация БЦЖ, в последующем – медотводы.

Перенесённые заболевания: ОРЗ, энтероколит, обструктивный бронхит. Аллергоанамнез спокоен. Наследственность не отягощена.

В Белгородскую область ребёнок прибыл из Новосибирской области в январе 2011 г.

Анамнез заболевания: ребёнок болен с 4 месяцев, когда впервые выявлено увеличение печени и селезёнки. В ноябре 2009 г. находилась на обследовании и лечении в областной больнице г. Новосибирска по поводу: анемии, рахита, гипотрофии, перинатального поражения центральной нервной системы, гидроцефалии, закрытого линейного перелома левой теменной кости, гепатоспленомегалии. Повторно госпитализирована в январе 2010 г.: гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, выявлена экспрессия гена BCR-ABL – 0,04%. С февраля получала терапию препаратом Гливек, на фоне проводимого лечения снизился уровень лейкоцитов, сохранялась тенденция к анемии и тромбоцитопении, гепатоспленомегалия.

С 18. 10 по 25. 12. 10 г. находилась на обследовании и лечении в отделении гематологии № 1, трансплантации костного мозга и отделении реанимации и

интенсивной терапии республиканской детской клинической больницы (ОРИТ РДКБ) г. Москвы.

При первичном поступлении жалобы были на повышение температуры. Состояние ребенка тяжелое. Самочувствие страдало незначительно: слабость, вялость. Кожные покровы, слизистые бледные, умеренно влажные, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, тонус мышц снижен. Расходящееся косоглазие, умеренный экзофтальм. Череп с выбуханием теменных бугров. Сердечно – легочная деятельность удовлетворительная. Живот увеличен в размерах, доступен пальпации в гипогастрии. Печень +7 см, плотная, безболезненная. Селезенка +8 см, плотно-эластичной консистенции. Стул жидкий до 5 – 7 раз в сутки, зеленого цвета. Диурез в норме. Дизурии не было.

Результаты обследования. Клинический анализ крови от 16.08.10.: эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, Нв 183 г/л; ретикулоциты- 22%; MCV 90 fL; MCH 28,6 pg; MCHC 314 г/л; RDV 16,1; лейкоциты $29,7 \times 10^9$ /л; п/я – 9%; с/я 12%, л 50%, м 20%; тромбоциты 41×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 17. 08. 10 г.: альбумин 39 г/л, глюкоза 3,89 ммоль/л; АлТ 11 Ед/л, АсТ 30 Ед/л, креатинин 12 мкмоль/л; мочевины 2,7 ммоль/л; билирубин общий 25,4 мкмоль/л; К – 6,2 ммоль/л, Na – 131 ммоль/л. Прямая проба Кумбса отрицательная. Молекулярное исследование экспрессии гена BCR-ABL-0,091%. Миелограмма 23. 08. 10 г.: Пунктаты обеих точек практически одинаковы, умеренно богаты миелокариоцитами, полиморфны по составу, содержат мало жира и стромальные элементы, в основном остеокласты. Бласты составляют 2,4%, по морфологическим особенностям они могут быть отнесены к различным гемопоэтическим линиям. Нейтрофильный росток сохранен, созревание нейтрофилов не нарушено, выражены явления диснейтропоза. Моноцитарный росток расширен, лимфоцитарный росток сохранен, оба ростка без существенных особенностей. Эритроидный росток существенно сужен, эритропоэз нормабластический, гемоглобинизация задержана на полихроматофильных формах, выражены явления дисэритропоза вплоть до мегалобластности части клеток. Мегакариоциты единичные в препарате, с видимой отшнуровкой тромбоцитов; встречаются обширные скопления тромбоцитов.

Коагулограмма от 19.08.10 г.: фибриноген – 2,0 г/л, АЧТВ – 36 сек., ПИ – 105%, МНО – 0,99; ТВ – 20 сек. Молекулярно-генетическое исследование 19.08.10 г. – хромосомные транслокации не обнаружены. GM-колонии – не наблюдается спонтанного роста OM- предшественников. Группа крови от 16.08.10 г.: А (II) вторая, Rh «+» положительная.

Электрокардиографическое заключение от 17.08.10 г.: Нормальное положение электрической оси сердца. Синусовая умеренная аритмия с тенденцией к тахикардии 136-143 ударов в 1 мин. Эхокардиографическое обследование (скрининг) от 06.08.10: левый желудочек 29/19 мм EF 67%. Правый желудочек 11 мм размеры полостей сердца на в/границе нормы. Сократимость миокарда в норме. Открытое овальное окно (ООО) с лево-правым сбросом. Выпота в полости перикарда нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 29.01.08 г.: Печень увеличена, передне-задний размер правой доли 93 мм, левой 45 мм. Контуры ровные. Паренхима с уплотненными стенками сосудов. Эхогенность не изменена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа увеличена, головка 10 мм, тело 9 мм, хвост 16 мм. Контуры ровные. Паренхима однородная. Эхогенность несколько повышена. Вирсунгов проток не расширен. Желчный пузырь: форма обычная, просвет чистый, стенки плотные. Селезенка 98x32 мм увеличена, в воротах доп. селезенка 14x11 мм. Паренхима неоднородная за счет множественных гипоэхогенных включений, до 2мм, подчеркнут рисунок сосудов. Лимфоузлы в брюшной полости и забрюшинно не выявлены. Свободной жидкости в брюшной полости: нет. Почки расположены обычно, увеличены. Правая 75x33 мм. Левая 74x34 мм. Контуры ровные. Паренхима – дифференцировка сохранена. Эхогенность не изменена. Чашечно-лоханочный комплекс: стенки плотные слева просвет лоханок 5 мм. Мочевой пузырь не туго заполнен, в просвете взвесь и хлопья, мочеточники не прослеживаются.

Рентгенография органов грудной полости от 18.08.10 г.: Прямая проекция,

Легочные поля одинаковой прозрачности. В легких патологических теней не определяется. Легочный рисунок не дифференцируется. Корни малоструктурны, не расширены, не уплотнены. Тень средостения не расширена, расположена срединно. Тень сердца не изменена, не расширена. Костальная плевра не изменена. Плевральные синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, расположена обычно. Тела позвонков, рёбра уплотнены, передние отрезки рёбер расширены – рахитические чётки, метафизы плечевых костей воронкообразно расширены, с нечёткими контурами, неструктурные. Обменная остеопатия. Рентгенограмма носоглотки с контрастом 23.08.10 г. Форма черепа гидроцефальная, кости свода истончены, большой родничок 7x6,5 см. В левой теменной кости определяется перелом, линия перелома идёт от б. родничка, далее в середине теменной кости под углом в 90° продолжается до теменно-височного шва, от угла ещё одна линия перелома проходит через всю теменную и затылочную кость, диастаз 2 мм. Швы не сомкнуты, умеренно расширены. Удлинено и углублено дно задней черепно-мозговой ямки. Дно средней черепно-мозговой ямки укорочено, расположено вертикально, турецкое седло: размеры не увеличены, контуры ровные, чёткие. Остеосклероз костей свода черепа, Рисунок пальцевых вдавлений сглажен. В проекции теменнозатылочной области определяется округлая интенсивная гомогенная тень без чётких контуров – расширение в ликворной системе? В проекции ротоглотки помарки контраста. Рентгенограмма костей таза от 28. 08. 10 г.: Определяется поражение всех видимых костей таза, бедренных костей, нижних грудных позвонков, позвонков поясничного и крестцового отделов, рёбер: диффузный остеосклероз в сочетании с пёриостальным гиперостозом по типу "муфты" за счет спонгиозирования коркового слоя трубчатых костей (напоминает губчатую кость). Заключение: остеопетроз.

Рентгенограмма костей предплечья 29.08.10 г.: В запястьях определяются по три ядра окостенения, отсутствуют ядра окостенения эпифизов фаланг, пястных костей, лучевых костей, т.е. неправильная последовательность окостенения. Кости кистей и предплечья, а также кости таза, бедренные кости, тела позвонков резко уплотнены, деформированы, костномозговой канал в трубчатых костях не дифференцируется, метафизы булавовидно расширены, структура их нечёткая с разряжением. Вдоль диафизов в виде муфты уплотнённая надкостница. Остеопетроз.

Компьютерная томографи головного мозга 30.08.10 г.: На представленных изображениях отмечается: расширение боковых желудочков, шаровидный 3 желудочек с шириной до 12 мм, что может быть вызвано внутрижелудочковой гипертензией; отсутствие четкой дифференциации ствола и мозжечка в каудальных отделах. Аномалия Киари?

Консультация окулиста. Заключение: частичная атрофия диска зрительного нерва. Расходящееся косоглазие. Увеличение диаметра роговиц.

Консультация невролога. Заключение: Задержка психомоторного развития на фоне основного заболевания.

Консультация лор-врача. При зондировании полости носа выявлена неполная атрезия хоан, слева атрезия хоан полная, возможно, костная. Учитывая неполную атрезию хоан справа и тяжесть состояния по основному заболеванию оперативное вмешательство может быть отложено на 1,5-2 года.

Консультация генетика. Заключение: Для исключения предполагаемого **Диагноз:** Остеопетроз. Взята кровь для молекулярно-генетического исследования.

Заключение. Таким образом, на основании клиники (гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, атрофия диска зрительного нерва, задержка психомоторного развития), характерной рентгенологической картины, выставлен диагноз: Остеопетроз. Для уточнения формы заболевания необходимы данные молекулярно-генетического исследования. 07.10.10 г. проведен консилиум в республиканской детской клинической больнице (РДКБ) в составе: заместителя главного врача по медицинской части Болотова А.А., руководителя гематологического центра, заместителя директора, профессора Масчана А.А., заместителя директора, профессора Самочатовой Е.В., заведующей отделением Скоробогатовой Е.В., заведующей отделением общей гематологии Дышлевой З.М., лечащего врача



Архиповой А.Н., врачей отделения общей гематологии. Консилиум постановил: Учитывая удовлетворительное самочувствие, отсутствие грубых органических дисфункций для лечения заболевания показано проведение алло – трансплантации костного мозга (ТКМ), инициирован поиск неродственного донора. Терапия: В связи с лихорадкой, течением энтероколита, получала инфузионную терапию, максипим (16.08 – 31.08), метрогил (18.08 – 31.08), дифлюкан (16.08 – 30.08), эритромакс А (II) положительная – № 4, тромбомасса № 4, свежезамороженная плазма № 1.

Повторная госпитализация в РДКБ 18.10.10 г. Состояние тяжелое по основному заболеванию. Самочувствие страдало незначительно. Жалобы на задержку психомоторного развития, слабость, вялость, бледность кожных покровов, изменения в анализах крови, увеличение в размерах живота. Кожные покровы, слизистые бледные, умеренно влажные, чистые. На локтевых сгибах экхимозы (в местах венопункции). Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, тонус мышц снижен. Вес 7 кг, гипотрофия. Расходящееся косоглазие, умеренный экзофтальм. Череп с выбуханием теменных бугров. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Грудная клетка цилиндрической формы. Живот увеличен в размерах, доступен пальпации в гипогастрии. Печень +10 см, плотная, безболезненная. Селезенка +10 см, плотно-эластичной консистенции. Стул жидкий до 2 раз в сутки. Диурез в норме. Дизурии нет.

В результате проведенного лечения (ТКМ) состояние улучшилось. Выписана под наблюдение педиатра по м/жительства.

Рекомендации по режиму в посттрансплантационном периоде:

Вследствие развития вторичного иммунодефицитного состояния и замедленной иммунореактивности ребенок подвержен всем видам бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Для защиты от инфекций и их профилактики необходимо выполнять ряд требований:

1. Соблюдать строгий санитарно-эпидемиологический режим по месту жительства – обязательно пребывание ребенка в отдельной комнате, посещение ребенка гостями запрещено, допустимо нахождение не более одного родственника, кроме мамы в комнате (в одетой медицинской маске) – контакт ограничить по времени (не более 1 часа), исключить из помещения все пылесобирующие предметы, ковры, мягкие игрушки, гобелены, портьеры, влажная уборка помещения не менее 2-х раз в день.

2. Кварцевание и проветривание по 10 мин 2р в день, обработка поверхностей дез.средствами; использование индивидуальной посуды.

3. Носить респиратор в качестве защиты от вирусных и грибковых инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, во всех помещениях, кроме санитарно обработанной комнаты, в которой проживает ребёнок. Респиратор – действенный способ защиты от грибкового поражения легких (аспергиллеза), которое может быть смертельно опасным.

4. Избегать стройплощадок, помещений, в которых проводятся ремонтные работы; пыльных помещений. Избегать места скопления людей (общественный транспорт, учебные заведения, театры и кинотеатры, цирк, магазины, рынки и т.д.

5. Принимать антибиотики, защищающие от бактерий, ежедневно и длительно (амоксциллин или азитромицин – при любых признаках инфекции, бисептол – для защиты от пневмоцистной пневмонии до восстановления иммунитета).

6. Принимать противовирусные препараты до восстановления минимально необходимого уровня лимфоцитов.

7. Принимать противогрибковые препараты до восстановления иммунитета.

8. Категорически запрещен контакт с животными, так как шерсть, слюна кошек и собак, корм для рыбок, оперение птиц и пр. содержат микроорганизмы, которые могут вызвать тяжелые инфекционные болезни.

9. Строго соблюдать режим питания (используются только термически обработанные продукты, кроме некоторых фруктов – яблоки, груши, бананы, абсолютно исключены семечки, орехи, сухофрукты, чай из пакетиков и в заварке, консервы, копчености, морепродукты, жирная пища, алкоголь). Все блюда должны



готовиться в домашних условиях с соблюдением необходимой санитарной обработки.

10. Выполнять требования личной гигиены – пользование индивидуальной посудой, смена нательного белья ежедневно, постельного белья – через день, гигиеническая обработка тела ежедневно, полоскание полости рта несколько раз в день, обработка промежности.

Необходимо избегать переохлаждения и любого контакта с лицами, больными острыми респираторными заболеваниями и другими инфекционными заболеваниями.

Активное общение с детьми в коллективах на данный момент противопоказано.

25.01. 2011 г. наступило ухудшение и девочка была направлена на стационарное лечение в детскую областную клиническую больницу (ДОКБ) г. Белгорода.

Status praesens: состояние тяжелое: вялая, адинамичная, крик слабый. Психомоторное развитие отстает. Телосложение правильное. Кожные покровы: бледные, множественные гематомы, слизистые бледно-розовые. Подкожно-жировой слой развит недостаточно. Зев не изменен. Лимфатические узлы мелкие на шее. Легкие: дыхание жесткое, частота дыхательных движений (ЧДД) 40 в минуту. Сердце: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 140 в минуту. Живот увеличен в объеме, печень 4-5 см., селезенка 4-5 см. Стул 1-2 раза в сутки. Мочеиспускание не нарушено.

Обследование:

Дата	Лейкоциты 10 ⁹ /л	Эритроциты 10 ¹² /л	Гемоглобин г/л	Тромбоциты 10 ⁹ /л	э	п	с	м	л	ю	Нормо бл.	СОЭ мм/ч
25.01	6,9	1,12	36	8	1	28	27	8	11	7	1/100	29
01.02	6,5	3,56	116	64	1	9	70	4	15	5		16
02.02	6,2	3,27	106	87	1	11	53	1	17	3		6

Общий анализ мочи от 25.01.2011 г.: лейкоциты – 7-8 в поле зрения, эритроциты – не густо, белок – не обнаружен, уд.вес – 1000.

Коагулограмма АЧТВ 34" ТВ 16, ПВ 16", ПТИ 100%, фибриноген 2,5 г/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 130 в минуту, ЭОС вертикальная, высокий заостренный.

Соскоб на энтеробиоз, цисты лямблий: отрицательный

Кал на кишечную группу – отрицательный

Консультация гематолога: Остеопетроз, состояние после трансплантации костного мозга, вторичная анемия, тромбоцитопения.

Проведено лечение: свежезамороженная плазма 30. 01. 2011 г., эритромаасса, тромбомасса (последний раз 31. 01. 2011 г.), внутривенно: глюкоза 10% – 100,0, инсулин 2 ЕД, калия хлорид 4% – 10,0, глюконат кальция 10% – 2,0, дицинон, рибоксин, витамин С, цефалол.

Состояние улучшилось, мать с ребёнком ушла домой под расписку, сообщено райпедиатру по месту жительства.

Рекомендовано:

- наблюдение педиатра,

- анализ крови через неделю,

- низорал 120 мг х 2 раза в нос 3 дня в неделю,

- ацикловир 75 мг х 3 раза в день до показателя лимфоцитов 40% в анализе крови,

- виферон I по 1 свече 2 раза в день, через день, курс 3 месяца.

Через 2 суток наступил летальный исход.

Литература

1. Волков, М.В. Болезни костей у детей./М.В. Волков// М., 1985. – 250 с.
2. Наследственные системные заболевания скелета./М.В. Волков [и др.]// М., 1982. –



CASE OF MARBLE BONE DISEASE IN CHILD OF 1 YEAR 7 MONTHS OLD

T.A. ROMANOVA¹, E.V. PODSVIROVA¹
N.Ya. SYSOEVA², L.V. RUBTSOVA²
E.I. RUDNEVA², L.N. VOSKOVSKAYA²
Yu.V. MAHONINA²

*¹⁾ Belgorod National
Research University*

*²⁾ Children region clinical hospital,
Belgorod*

e-mail: romanova@bsu.edu.ru

The article provides historical background and describes the case of rare disease- marble bone disease in child of 1 year 7 months old.

Key words: child, marble bone disease.