

ЛЕЧЕНИЕ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА КАК ЭЛЕМЕНТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

С. Мравян, доктор медицинских наук, профессор,
С. Новикова, доктор медицинских наук,
И. Шугинин, доктор медицинских наук,
Е. Упрямова,
Н. Бирюкова,
И. Бочарова, доктор медицинских наук
Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва
E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Описан случай беременности у пациентки с несовершенным остеогенезом (НО). Как отечественной, так и зарубежной медициной данное страдание признается противопоказанием к вынашиванию беременности в связи с высоким риском осложнений у матери и плода. Приведены данные о современных методах лечения НО с использованием препаратов, подавляющих резорбцию костной ткани. Отмечено, что их применение у женщин детородного возраста должно рассматриваться в аспекте прегравидарной подготовки; даже в случае их отмены во время беременности они способствуют улучшению перинатального исхода, внутриутробной консолидации возникших переломов. Данный вывод сделан на основании предыдущего клинического наблюдения. Подлежит изучению безопасность применения бифосфанатов, терипаратида, деносумаба и ранелата стронция во время беременности у пациенток с НО, а возможно – и в период лактации.

Ключевые слова: гинекология, беременность, несовершенный остеогенез, лечение.

Несовершенный остеогенез (НО) (*osteogenesis imperfecta*) или болезнь ломких костей (*brittle bone disease*) представляет собой орфанное заболевание: 1 случай на 15–20 тыс. населения [1]. В основе заболевания лежит первичный дефект белкового матрикса костей и соединительной ткани, обуславливающий остеопению. Основными признаками заболевания являются хрупкость костной ткани и высокий риск переломов костей. Пациенты характеризуются невысоким ростом, причиной которого являются компрессионные переломы позвоночника, его сколиоз. Отмечаются треугольная конфигурация лица (большой свод нёба, недоразвитые челюсти), деформация черепа и снижение слуха. Уменьшение содержания коллагена, приводящее к видимой пигментации сосудистой оболочки глаз, обуславливает голубой цвет склер.

Молекулярной основой заболевания является наследственнообусловленный синтез аномального коллагена 1-го типа. Коллаген 1-го типа имеет структуру тройной спирали, в состав которой входят две α_1 -цепи и одна α_2 -цепь; α_1 -цепь контролируется геном *COL1A1* в 17-й хромосоме, а α_2 -цепь – геном *COL1A2* в 7-й хромосоме. Любые аутосомно-доминантные мутации этих 2 генов ведут к синтезу аномального коллагена 1-го типа.

В 2004 г. F. Rauch и F. Glorieux описали пациентов с НО без генетических модификаций указанных генов [2], а в 2006 г.

A. Barnes и соавт. привели случай аутосомно-рецессивной мутации, также не имеющей связи с этими генами [3]. Выявлены X-сцепленные мутации, являющиеся основой 6–8% случаев НО и приводящие к изменению проколлагена, нарушению созреванию нитей фибрина, а также — к патологии формирования костей и их минерализации [4]. Кроме того, в патогенез НО могут вовлекаться нарушения синтеза хрящассоциированного протеина (СRТАР), циклофилина и ряда других субстанций [5, 6].

Таким образом, учитывая множественность генов, вовлеченных в патогенез НО, классификация заболевания, основанная на этом принципе, не имеет клинического значения. Клиническая выделяются 8 подгрупп; наиболее часто встречаются подгруппы I–IV [1].

В журнале «Альманах клинической медицины» (№37, 2015) нами было опубликовано наблюдение, касающееся ведения беременности и родов, а также особенностей анестезиологического пособия у пациентки с НО, не принимающей до беременности бифосфанаты (БФ) [7]. Пациентка ранее получала препараты кальция, витамин D₃. Оперативные роды у беременной ростом 130 см (рис. 1), со сколиозом позвоночника II–III степени, состоянием после 3 операций по поводу переломов бедренных костей закончились рождением живой доношенной девочки массой 2520 г с внутриутробным переломом левого бедра.

Приводим клиническое наблюдение с последующим анализом патогенетических методов лечения НО в порядке прегравидарной подготовки.

Больная М., 33 лет (рис. 2), поступила для подготовки к родам и родоразрешения в МОНИИАГ 22.11.16 с диагнозом: беременность 37–38 нед; тазовое предлежание; НО 1-го типа; аутосомно-доминантный поясничный сколиоз II–III степени; сососуженный таз; врожденный порок развития плода: НО (скелетная дисплазия, внутриутробный перелом левой бедренной кости).



Рис. 1. Больная Р., 26 лет



Рис. 2. Больная М., 33 лет

В возрасте 6 лет пациентка перенесла винтообразный перелом проксимального метафиза левой бедренной кости, в 2002 г. — перелом левой коленной чашечки, в 2006 г. — правого запястья, в 1985, 2008 и 2012 г. — переломы позвоночника Th_{IV}–Th_{XI}, L_I, L_{II}. Рентгенологически определяются компрессионные переломы позвоночника с исходом в клиновидную деформацию.

С 2012 г. получает бивалос и ризендрос, с этого времени переломов не отмечает. В связи с наступлением беременности прием препаратов прекратила.

Настоящая беременность — первая, наступила спонтанно. Наблюдалась в женской консультации с 7 нед беременности. При проведении скрининга в I триместре беременности патологии плода не выявлено. В 23 нед при УЗИ у плода обнаружен внутриутробный перелом левой бедренной кости. В III триместре беременности у женщины наблюдались отеки, патологическая прибавка массы тела.

Объективно: состояние удовлетворительное, жалоб нет, рост средний — 160 см, масса тела — 77 кг; макроцефалия; череп треугольной формы, нижняя челюсть недоразвита; склеры голубого оттенка; наружные осанки (ходит, опираясь на трость); выраженное плоскостопие. В легких с обеих сторон дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания — 16 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений — 72 в минуту, АД — 110/70 мм рт. ст.

Клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, ЭКГ — без патологии.

Консультирована генетиком. Отмечена спорадическая форма заболевания (мать и отец здоровы).

УЗИ плода: предполагаемая масса тела — 2800–3000 г, визуализация левых конечностей затруднена в связи с положением плода; определяются кампиомелия левой бедренной кости, непропорциональные размеры длинных трубчатых костей, незначительное снижение эхогенности костной массы. Плацента — по передней стенке матки.

В связи с тяжелой врожденной патологией костной ткани роды через естественные родовые пути сопряжены с высоким риском травматизации матери и плода. Было решено родоразрешить пациентку путем кесарева сечения в плановом порядке при доношенной беременности.

Была родоразрешена 29.11.16 в срок 38 нед беременности. С целью бережного извлечения плода выполнено нижнесрединное чревосечение. Так как плацента располагалась на передней стенке матки, кесарево сечение произведено в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом по Дерфлеру. Учитывая многочисленные переломы позвоночника в анамнезе, применялась общая анестезия с искусственной вентиляцией легких по стандартной схеме. Для исключения переразгибания в шейном отделе позвоночника во время интубации трахеи использовано улучшенное положение Джексона с применением ларингоскопа Makintosh-flex.

Извлечена живая доношенная девочка с массой тела 3130 г, длина тела — 49 см. Оценка по шкале Апгар — 5 и 7 баллов. Дыхательных и гемодинамических нарушений не отмечалось. В неврологическом статусе

се – синдром угнетения центральной нервной системы без очаговой неврологической симптоматики. При рождении обращало на себя внимание вынужденное положение левой нижней конечности, которая была приведена к туловищу и согнута в коленном суставе. Отмечалось ограничение объема активных движений. В 1-е сутки жизни ребенку проведено рентгенологическое обследование, при котором диагностированы консолидированные переломы левого бедра, IX и X ребер. При исследовании тазобедренных суставов выявлены эхо-признаки незрелости: справа – типа 1В, слева – 2А. Ребенок был консультирован травматологом-ортопедом и генетиком. Заключение: сросшийся перелом IX и X ребер слева; варусная деформация левого бедра; НО 1-го типа. На фоне инфузионной терапии состояние ребенка нормализовалось. У пациентки послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана домой с ребенком в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции.

Мультидисциплинарный подход к лечению НО позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов. Лечение включает в себя применение физиотерапевтических методов, лекарственных препаратов, а при необходимости – ортопедическую помощь.

Традиционно используются препараты витамина D₃ и кальция. Наиболее широко при умеренных или выраженных симптомах НО в детском и подростковом возрасте используются БФ, а препаратами выбора являются алендронат и ризендронат (ризендрос). БФ, назначаемые не только при НО, но и при остеопорозе другой этиологии, болезни Педжета, злокачественной гиперкальциемии, метастатических переломах костей, являющиеся синтетическими аналогами естественных пирофосфатов, устойчивых к действию собственных ферментов организма. Они составляют костный матрикс, ингибируют резорбцию костной ткани остеокластами, а также, возможно, увеличивают минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Механизм, с помощью которого они подавляют костную резорбцию, до конца не выяснен. Показанием к использованию БФ у детей старшего возраста являются >3 переломов одновременно или >2 переломов за год в сочетании с Т-критерием при рентгеновской денситометрии <-2 SD [8]. Продолжительность лечения у детей вызывает споры, так как лучший эффект (увеличение плотности костной ткани на 72%) отмечается лишь в течение 5,5 года терапии, а в дальнейшем этот показатель увеличивается только на 24% [9].

Вызывает интерес совместное использование эстрогенов и БФ неридроната при лечении НО у детей. Такая терапия дает существенно лучший эффект, чем монотерапия БФ [10].

Из серьезных побочных эффектов длительного приема БФ следует отметить некроз костной ткани челюстей, а также так называемые атипичные переломы бедренной кости, причина которых до конца неясна [11–13].

До начала терапии БФ рекомендуется максимально увеличить поступление в организм кальция и витамина D₃, так как их высокая концентрация необходима для достижения лучшего терапевтического эффекта [14].

Как отечественная, так и зарубежная медицина считают НО противопоказанием к беременности [15, 16], однако ряд авторов рекомендуют выбор индивидуальных схем наблюдения лишь при 2-м (фатальном) типе НО [5]. В последние годы

подход к беременности и родоразрешению таких пациенток стал существенно более оптимистичным [17].

Уникальность фармакокинетики БФ, а также частота их использования и увеличение числа женщин репродуктивного возраста делают актуальными вопросы о их безопасности во время беременности и лактации. Препараты этой группы проходят через плацентарный барьер, а эксперименты на животных свидетельствовали о их неблагоприятном воздействии на плод, хотя используемые дозировки превышали таковые у человека [18]. I. Stathoroulos и соавт. (2011) проанализировали течение родов и беременности, а также перинатальный прогноз у 78 беременных, получавших БФ до или во время беременности, в том числе у 7 – и во время лактации. Серьезных побочных эффектов как со стороны матери, так и плода не выявлено. Отмечено несколько случаев преждевременных родов, синдрома задержки роста плода и преходящей гипокальциемии у новорожденного [18].

В 2009 г. S. Levy и соавт. опубликовали результаты многоцентрового проспективного когортного исследования о безопасности приема БФ во время беременности. В исследование была включена 21 женщина, получавшая БФ менее чем за 3 мес до беременности или во время нее, а также 21 пациентка без факторов тератогенности. Первичной конечной точкой являлись врожденные дефекты плода, а вторичной – другие исходы беременности, например выкидыши. У женщин, получавших БФ, отмечено 18 живорождений, 2 спонтанных аборта и 1 терапевтический аборт. Значимых различий между группами по этим и другим анализируемым показателям не выявлено. У ребенка одной из пациенток, получавших БФ, определен синдром Апера (врожденная аномалия развития черепа, сочетающаяся с отклонением от нормы развития кистей рук) [19]. Авторы считают, что применение БФ в порядке прегравидарной подготовки и в I триместре беременности не представляет опасности для плода.

Новая терапевтическая тактика лечения НО предусматривает применение терипаратида (рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона – ПТГ) и деносумаба, снижающего активность остеокластов путем уменьшения их числа.

Основным механизмом действия эндогенного ПТГ при регуляции кальциевого и фосфорного метаболизма в костях и почках является стимуляция формирования костной ткани путем преимущественного усиления активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. Биологическое действие ПТГ осуществляется вследствие связывания со специфическими рецепторами на поверхности клеток, которые являются аналогичными и для терипаратида. Препарат способствует формированию молодой костной ткани, а сформированная костная ткань имеет нормальное строение (без образования ретикулофиброзной костной ткани и фиброза костного мозга).

Лечение в течение 18 мес взрослого пациента с НО 1-го типа терипаратидом сопровождалось увеличением МПКТ и уровня других маркеров формирования костной ткани [20], что позже было подтверждено результатами двойного слепого плацебоконтролируемого исследования [21]. Кроме того, терипаратид рассматривается как препарат, способный снизить неблагоприятное действие БФ на костную ткань [22].

Деносумаб – новый антирезорбтивный препарат для лечения НО 6-го типа, устойчивого к терапии БФ [23]. Этот тип НО связан с мутацией гена *SERPINF1*, кодирующего пиг-

мент эпителийзависимого фактора (ЭЗФ). При изменении в результате мутации структуры гена ЭЗФ в крови отсутствует. В свою очередь, ЭЗФ ингибирует дифференциацию остеокластов и, следовательно, резорбцию кости через так называемый рецептор-активатор ядерного траскрипционного каппа-В-фактора (NF-κB) – RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), являющийся мембранным белком семейства факторов некроза опухоли и лигандом для рецепторов природного антагониста RANKL – остеопротегерина (ORG) и RANK [24]. Отношение RANKL/ORG по-разному регулируется в физиологических и патологических условиях, а с нарушениями баланса в системе RANK/RANKL/ORG связаны многие патологические процессы, характеризующиеся как нарушения ремоделирования костной ткани – остеопороз, артрит и др.

RANKL является ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов – клеток, которые обеспечивают резорбцию костной ткани [25]. Кроме этого, RANKL участвует в регуляции иммунитета. Белок экспрессируется на Т-хелперах и вовлечен в созревании и выживание дендритных клеток. Активация Т-лимфоцитов приводит к индукции экспрессии цитокина, повышению остеокластогенеза и потере костной ткани.

Деносуаиб – моноклональное антитело, блокирующее RANKL, ингибирующее образование остеокластов, деградацию костной ткани и увеличивающее массу. Получены первые обнадеживающие результаты лечения детей с НО 6-го типа, в том числе – в проспективном исследовании 2016 г. [26, 27].

Кроме препарата розендрос, пациентка М. получала бивалос, являющийся ранелатом стронция, стимулирующим репликацию предшественников остеобластов, синтез коллагена в культуре костных клеток, а также уменьшающим резорбцию костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов и их резорбтивной активности. Препарат применяется в основном для лечения постменопаузального остеопороза [28], однако в последние годы появились сообщения (пока – являющиеся только результатом экспериментов) об успешном его применении при лечении НО [29]. Тем не менее данный препарат пациентка М. получала с 2012 г.

Инновационные методики, включающие в себя трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток [30], а также костного мозга, находятся в процессе изучения [31].

Таким образом, современные подходы к дифференцированному лечению НО позволяют не только улучшить качество жизни пациентов, но и подавить резорбцию костной ткани, увеличить ее плотность. Длительное лечение девочек с НО современными препаратами, разными путями подавляющими резорбцию костной ткани, должно рассматриваться как элемент прегравидарной подготовки, а такое их использование даже в случае отмены во время беременности способствует лучшему перинатальному исходу и внутриутробной консолидации возникших переломов. Актуально дальнейшее изучение безопасности применения БФ, терипаратида, деносуаиба и ранелата стронция во время беременности, а возможно – и в период лактации.

Литература

1. Bregou Bourgeois A., Aubry-Rozier B., Bonafé L. et al. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives // *Swiss. Med. Wkly.* – 2016; 146: w14322. DOI: 10.4414/smw.2016.14322.

2. Rauch F., Glorieux F. Osteogenesis imperfect // *Lancet.* – 2004; 363: 1377–85.

3. Barnes A., Chang W., Morello R. et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfect // *N. Engl. J. Med.* – 2006; 355: 2757–64.

4. Forlino A., Marini J. Osteogenesis imperfect // *Lancet.* – 2016; 387: 1657–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X.

5. Zhao X., Yan S. Recent progress in osteogenesis imperfect // *Orthop. Surg.* – 2011; 3: 127–30.

6. Мравян С.Р., Шугинин И.О., Новикова С.В. и др. Несовершенный остеогенез и беременность: проблемы, нарастающие к родам // *Альманах клин. мед.* 2015; 37: 47–51.

7. Shapiro J., Sponseller P. Osteogenesis imperfecta: questions and answers // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2009; 21: 709–16. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328332c68f.

8. Rauch F., Travers R., Glorieux F. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006; 91: 511–6.

9. Antoniazzi F., Monti E., Venturi G. et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfect // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010; 163: 479–87. DOI: 10.1530/EJE-10-0208.

10. Bermúdez-Bejarano E., Serrera-Figallo M., Gutiérrez-Corrales A. et al. Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphosphonates // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2017; 22 (1): 43–57. DOI: 10.4317/medoral.21477 <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.21477>

11. Basso F., Soares D., Pansani T. et al. Response of a co-culture model of epithelial cells and gingival fibroblasts to zoledronic acid // *Braz. Oral Res.* – 2016; 30: e122. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0122.

12. Bubbear J. Atypical Femur Fractures in Patients Treated with Bisphosphonates: Identification, Management, and Prevention // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2016; 7 (4): DOI: 10.5041/RMMJ.10259.

13. Carmel A., Shieh A., Bang H. et al. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml // *Osteoporos Int.* – 2012; 23: 2479–87. DOI: 10.1007/s00198-011-1868-7.

14. Di Lieto A., Pollio F., De Falco M. et al. Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: Relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003; 189: 594–600.

15. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 05.12.07 №736 «Перечень медицинских показаний к прерыванию беременности».

16. Zhao X., Yan S. Recent progress in osteogenesis imperfect // *Orthop. Surg.* – 2011; 3: 127–30. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2011.00128.x.

17. Cozzolino M., Perelli F., Maggio L. et al. Management of osteogenesis imperfecta type I in pregnancy; a review of literature applied to clinical practice // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016; 293 (6): 1153–9. DOI: 10.1007/s00404-016-4012-2.

18. Stathopoulos I., Liakou C., Katsalira A. et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation // *Hormones.* – 2011; 10: 280–91.

19. Levy S., Fayed I., Taguchi N. et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates // *Bone.* – 2009; 44: 428–30. DOI: 10.1016/j.bone.2008.11.001.

20. Gatti D., Rossini M., Viapiana O. et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I // *Calcif. Tissue Int.* – 2013; 93: 448–52. DOI: 10.1007/s00223-013-9770-2.

21. Orwoll E., Shapiro J., Veith S. et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfect // *J. Clin. Invest.* – 2014; 124: 491–8. DOI: 10.1172/JCI11101.

22. Dobnig H., Stepan J., Burr D. et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate // *J. Bone Miner. Res.* – 2009; 24: 1998–2006. DOI: 10.1359/jbmr.090527.

23. Land C., Rauch F., Travers R. et al. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment // *Bone.* – 2007; 40: 638–44. DOI: 10.1016/j.bone.2006.10.010.

24. Akiyama T., Dass C., Shinoda Y. et al. PEDF regulates osteoclasts via osteoprotegerin and RANKL // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009; 391: 789–94. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.11.139.

25. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А. и др. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/ORG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) // *Успехи молекулярной онкологии.* – 2015; 3: 51–9. DOI: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.

26. Semler O., Netzer C., Hoyer-Kuhn H. et al. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. – 2012; 12: 183–8.

27. Hoyer-Kuhn H., Franklin J., Allo G. et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta – a first prospective trial // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. – 2016; 16: 24–32.

28. Deeks E., Dhillon S. Spotlight on strontium ranelate: in postmenopausal osteoporosis // Drugs Aging. – 2010; 27: 771–3. DOI: 10.2165/11206440-000000000-00000

29. Shi C., Hu B., Guo L. et al. Strontium Ranelate Reduces the Fracture Incidence in a Growing Mouse Model of Osteogenesis Imperfecta // J. Bone Miner. Res. – 2016; 31: 1003–14. DOI: 10.1002/jbmr.2770.

30. Vanleene M., Saldanha Z., Cloyd K. et al. Transplantation of human fetal blood stem cells in the osteogenesis imperfecta mouse leads to improvement in multiscale tissue properties // Blood. – 2011; 117: 1053–60. DOI: 10.1182/blood-2010-05-287565.

31. Horwitz E., Prockop D., Gordon P. et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfect // Blood. – 2001; 97: 1227–31.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TREATMENT AS AN ELEMENT OF PREGRAVID PREPARATION

Professor **S. Mravyan, MD; S. Novikova, MD; I. Shuginin, MD; E. Upryamova; N. Biryukova; I. Bocharova, MD**

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow

The paper describes a case of pregnancy in a patient with osteogenesis imperfecta (OI). Both Russian and foreign medicine recognizes this disorder as a contraindication to pregnancy due to the high risk of maternal and fetal complications. The paper gives data on current treatments for OI with drugs that inhibit bone resorption. It is noted that their use in women of childbearing age should be considered as an element of pregravid preparation; even in case of their discontinuation during pregnancy, they contribute to the improvement a perinatal outcome and to the intrauterine consolidation of resulting fractures. This conclusion is based on a previous clinical observation. The safety of using bisphosphonates, teriparatide, denosumab, and strontium ranelate in patients during pregnancy and, possibly, lactation is to be investigated.

Key words: gynecology, pregnancy, osteogenesis imperfecta, treatment.