

## Остеопетроз («мраморная» болезнь)

Л.В. Белозерцева<sup>1</sup>, С.И. Щаднева<sup>1,2</sup>, М.И. Каткова<sup>1</sup>, О.В. Скатова<sup>1</sup>, Ю.В. Пархоменко<sup>2</sup>, А.Н. Калягин<sup>3</sup><sup>1</sup>Краевая клиническая больница, Чита, Россия; <sup>2</sup>Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия;<sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия<sup>1</sup>672038, Чита, Коханского ул., 7; <sup>2</sup>672090, Чита, ул. М. Горького, 39А; <sup>3</sup>664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Изложены данные об истории описания остеопетроза («мраморной» болезни), его клинических особенностях, диагностике и возможных подходах к терапии. Представлено собственное клиническое наблюдение.

**Ключевые слова:** остеопетроз; «мраморная» болезнь; синдром Альберс-Шёнберга; клиника; диагностика; клиническое наблюдение.

**Контакты:** Алексей Николаевич Калягин; [akalagin@mail.ru](mailto:akalagin@mail.ru)

**Для ссылки:** Белозерцева ЛВ, Щаднева СИ, Каткова МИ и др. Остеопетроз («мраморная» болезнь). Современная ревматология. 2014;(1):23–26.

## Osteopetrosis (marble bone disease)

L. V. Belozertseva<sup>1</sup>, S. I. Shchadneva<sup>1,2</sup>, M. I. Katkova<sup>1</sup>, O. V. Skatova<sup>1</sup>, Yu. V. Parkhomenko<sup>2</sup>, A. N. Kalyagin<sup>3</sup><sup>1</sup>Regional Clinical Hospital, Chita, Russia; <sup>2</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia<sup>1</sup>Kokhanskogo ul., 7, Chita, 672038 Russia; <sup>2</sup>Gor'kogo ul. 39A, Chita, 672090 Russia; <sup>3</sup>Krasnogo Vosstaniya ul., 1, Irkutsk, 664003 Russia

We report the data of the history of describing osteopetrosis (marble bone disease), its clinical features, diagnosis, and possible therapy approaches. Our own clinical case is presented.

**Keywords:** osteopetrosis; marble bone disease; Albers-Schönberg syndrome; clinical features; diagnosis; clinical case.

**Contacts:** Alexey Kalyagin; [akalagin@mail.ru](mailto:akalagin@mail.ru)

**Reference:** Belozertseva LV, Shchadneva SI, Katkova MI, et al. Osteopetrosis (marble bone disease). Modern Rheumatology Journal. 2014;(1):23–26.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-23-26>

Ревматологу часто приходится иметь дело с заболеваниями скелета, что требует обширных знаний и клинической эрудиции. Особенно это справедливо в отношении наследственной патологии, которая наряду с редкой встречаемостью характеризуется столь же редкими клиническими проявлениями [1]. Остеопетроз, или «мраморная» болезнь, объединяет группу наследственных и спорадических заболеваний с различными клиническими и биохимическими проявлениями, в основе которых лежит нарушение резорбции костной ткани.

Заболевание впервые описано в 1904 г. немецким хирургом Н.Е. Albers-Schönberg, поэтому нередко его называют «синдром Альберс-Шёнберга» [2].

## Этиология и патогенез

Возникновение остеопетроза обусловлено нарушением дифференцировки и активности остеокластов. В основе этих изменений лежит генетический дефект. Наиболее известен аутосомно-доминантный тип наследования, вызванный дефектом гена хлор-специфического ионного канала – *CLCN7* (синдром Альберс-Шёнберга). Выделяют аутосомно-рецессивный тип наследования, который может быть связан с дефектами гена  $\alpha_1$ -субъединицы АТФазы – *TCIRG* (классический тип), гена *CLCN7* и гена остеопетроз-ассоциированного трансмембранного протеина – *OSTM1* (нейропатический тип), карбоангидразы II типа – *КА-II* (с почечным тубулярным ацидозом). Наряду с этим встречается и сцепленный с полом тип, обусловленный дефектом гена киназы ингибитора активатора гена к легкого полепептида – *IBKG* (NEMO), который связан с лимфаденомой, ангиодермической эктодермальной дисплазией и иммунодефицитом (синдром OLEDAID). С дефектом гена *CLCN7*, гена белкового домена, гомологичного плексетрину 1 (*PLEKHM 1*) связан гетерозиготный (промежуточный) остеопетроз [3].

В норме остеокласт вызывает разрушение органического матрикса кости и ее минеральной части путем выделения специфических ферментов и соляной кислоты. Генетические дефекты приводят к нарушению продукции этих ферментов и/или соляной кислоты. При этом последний вариант встречается наиболее часто.

В результате изменяется структура кости утолщается компактное вещество, а метафизы деформируются, теряя присущую им воронкообразную форму. Иногда в костях обнаруживают включения обызвествленного хряща. Несмотря на повышенную плотность, кости довольно хрупкие, часто возникают патологические переломы [4–6].

## Эпидемиология

Заболевание встречается редко [7]. По сравнению с другими болезнями, сопровождающимися гиперостозом, остеопетроз описан наиболее подробно (более 300 случаев). Частота аутосомно-рецессивного остеопетроза – 1 на 250 тыс., аутосомно-доминантного – 1 на 20 тыс. В России распространенность и особенности остеопетроза изучались в Чувашии [7–9].

## Клиническая картина

Аутосомно-рецессивный остеопетроз – тяжелое заболевание, которое может проявляться уже внутриутробно; у новорожденных и грудных детей наблюдаются прогрессирующая анемия, гепатоспленомегалия, гидроцефалия, а также сдавление черепных нервов, приводящее к слепоте и тугоухости. Больные обычно не доживают до 10 лет, причиной смерти нередко бывает инфекция. У некоторых больных нарушается функция не только остеокластов, но и моноцитов [3].

У детей старшего возраста и взрослых остеопетроз протекает легче. Чаще это аутосомно-доминантный тип заболевания, который имеет тенденцию к прогрессированию с

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

возрастом. Анемия выражена меньше, а неврологические нарушения развиваются реже. Основное проявление остеопетроза у взрослых — повторные патологические переломы. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. На основании рентгенологических данных выделяют два типа ауто-сомно-доминантного остеопетроза [10]. Для I типа характерно утолщение свода черепа, в то время как при II типе обнаруживают «полосатый» позвоночник, дугообразные участки остеосклероза в крыльях подвздошных костей («кость в кости») и уплотнение губчатого вещества костей. При обоих типах уменьшаются костномозговые полости.

На рентгенограммах видны однородно уплотненные склерозированные кости; четкой границы между компактным и губчатым веществом нет. У большинства больных наблюдается поражение длинных трубчатых костей, при котором диафизы уплотнены по всей длине, а в эпифизах обнаруживают очаги уплотнения, соответствующие участкам неразтворившегося обызвествленного хряща. Метафизы расширены и деформированы. Поперечная исчерченность длинных трубчатых костей и тел позвонков, по-видимому, обусловлена волнообразным течением болезни в период интенсивного роста. Кроме того, в процесс могут вовлекаться таз, череп, ребра и другие кости. Дистальные отделы плечевых костей и фаланги обычно не поражаются. В биоптатах нередко обнаруживают увеличение количества остеокластов. При одних формах остеопетроза остеокласты не образуют гофрированной каемки, а при других выглядят совершенно нормально [11, 12].

Менее тяжелые формы остеопетроза примерно у половины больных протекают бессимптомно, а в остальных случаях проявляются патологическими переломами, болью в костях, остеомиелитом и поражением черепных нервов.

Переломы могут возникать даже при незначительных травмах и нередко бывают единственным проявлением заболевания у взрослых. Как правило, они срастаются медленно. У взрослых уровень кальция и активность щелочной фосфатазы в плазме обычно нормальные; у детей могут наблюдаться гипофосфатемия и умеренная гипокальциемия. Активность кислой фосфатазы в плазме обычно повышена.

**Диагностика**

Признаки, указывающие на диагноз остеопетроза [3]:

- диффузный склероз с вовлечением костей скелета, позвоночника, таза и конечностей;
- дефекты моделирования кости в области метафизов длинных трубчатых костей;
- «кость в кости» в области позвоночника и фаланг;
- фокальный склероз скуловых костей, костей таза и замыкательных пластинок позвоночника («сэндвич», «позвоночник регбиста»).

**Лечение**

Для лечения ауто-сомно-рецессивного остеопетроза все шире применяют трансплантацию костного мозга HLA-идентичных доноров. Заселение пораженных костей донорскими остеокластами способствует восстановлению резорбции костной ткани, что подтверждается как рентгенологически, так и морфологически. Кроме того, повышается уровень гемоглобина, могут улучшаться зрение и слух, нормализуются рост и развитие [13].

К сожалению, не всегда удается найти доноров; могут возникать и другие препятствия для трансплантации. Лечение ауто-сомно-рецессивного остеопетроза кальцитриолом или интерфероном  $\gamma$  способствует образованию остеокластов с нормальной гофрированной каемкой и тем самым стимулирует резорбцию костной ткани [12]. Существенное значение имеют тщательная гигиена полости рта и регулярные профилактические осмотры у стоматолога, что уменьшить риск развития остеомиелита нижней челюсти [14].

Перспективными направлениями терапии остеопетроза являются внутриутробное применение стволовых клеток, заместительная терапия RANKL и использование деносу-маба. В настоящее время эти виды терапии проходят доклинические испытания [15].

Мы наблюдали пациентку с остеопетрозом («мраморной» болезнью), вероятно, с ауто-сомно-доминантным типом наследования. В пользу этого предположения свидетельствуют дебют заболевания в позднем возрасте (старше 15 лет), характерные изменения костной ткани, патологические переломы, раннее развитие остеоартроза различных локализаций [3].

Ауто-сомно-доминантный тип остеопетроза подразделяют на два типа: 1-й тип проявляется у молодых взрослых людей, характеризуется выраженным остеосклерозом костей свода черепа и нормальной активностью кислой фосфатазы, малой вероятностью переломов, а 2-й тип возникает в позднем детстве или в подростковом возрасте, включает в себя самопроизвольные переломы, развитие сколиоза, остеоартроза, остеомиелита (особенно нижней челюсти) и кариеса, повышение активности кислой фосфатазы [16].

Представляем собственное клиническое наблюдение.

*Больная С., 32 лет, находилась на обследовании и лечении в отделении неврологии Краевой клинической больницы Читы в ноябре—декабре 2011 г. Предъявляла жалобы на слабость в ногах, быстро нарастающую при ходьбе, ноющую боль в поясничном отделе позвоночника, изменение походки, ноющую боль при касании ребер, общую слабость.*

*Считает себя больной с 2007 г., когда впервые стали беспокоить слабость в ногах при ходьбе, тянущая боль по передней поверхности бедер. За медицинской помощью не обращалась. В марте 2008 г.*



**Рис. 1.** Рентгенограмма грудного отдела позвоночника с захватом нижних ребер



**Рис. 2.** Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника, таза и тазобедренных суставов

почувствовала ухудшение, нарастала слабость, изменилась походка. Обследовалась у травматолога, невролога, ревматолога, диагноз был неясен. В апреле 2009 г. установлен предварительный диагноз: остеохондроз шейного, грудного отделов позвоночника. Синдром сосудистой миелопатии. Рефлекторный центральный тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей. Получала лечение сосудистыми и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), миорелаксантами, витаминами группы В, эффекта не было. В октябре 2009 г. направлена в Новосибирск, где поставлен диагноз: рассеянный склероз, сомнительный. В ноябре 2011 г. госпитализирована в отделение неврологии Краевой клинической больницы для уточнения диагноза и лечения. В результате обследования получены данные, указывавшие на синдром сосудистой миелопатии, рефлекторный центральный тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей, рекомендовано обследование у ревматолога для исключения системной патологии.

Росла и развивалась без особенностей. Психической, онкологической патологией не страдает. Из хронических заболеваний отмечает гастрит (на момент осмотра в состоянии ремиссии). Туберкулеза и болезней, передающихся половым путем, нет. Гемотрансфузии не проводились. Вредные привычки — курение. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственных заболеваний в семье нет.

При объективном исследовании состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, астенического телосложения (рост 160 см, масса 50 кг). Кожные покровы чистые, обычного цвета и влажности. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без патологии. Грудная клетка обычной формы. Частота дыхания 17 в минуту. Перкуторный звук над легкими ясный. Дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов не определяется. Область сердца визуально не изменена. Границы сердца не расширены. Тоны сердца правильные, ясные, 68 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Пульсация на периферических сосудах удовлетворительная. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез достаточный.

Неврологический статус: зрачки D=S. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное. Язык — по средней линии. Активные движения в конечностях



**Рис. 3.** Рентгенограммы поясничного отдела позвоночника в прямой (а) и боковой (б) проекциях

в полном объеме. Сухожильные рефлексы с рук D=S оживлены, с ног D=S высокие. Сила в руках D=S, 5 баллов, в ногах D=S, 5 баллов. Нормотонус. Чувствительность не нарушена. Гипотрофия мышц голени. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно с обеих сторон.

Проведено обследование. Общий анализ крови: Hb 123 г/л, л.  $3,0 \times 10^9$ /л, эр.  $4,3 \times 10^{12}$ , тр.  $190 \times 10^9$ /л.; СОЭ 20 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес 1015, рН 8,0, лейкоцитов, эритроцитов, белка нет. Биохимические анализы крови: билирубин общий 16,2 мкмоль/л, мочевины 2,9 ммоль/л, сахар крови 4,5 ммоль/л, общий белок 63 г/л, АСТ 19, АЛТ 10 ЕД, щелочная фосфатаза 120 ед/л, кислая фосфатаза 12,4 МЕ/л, фибриноген 271 ммоль/л, фосфор 0,68 ммоль/л,  $K^+$  1,7 ммоль/л,  $Na^+$  133 ммоль/л,  $Ca^{++}$  1,11 ммоль/л, СГ 119 ммоль/л, КФК — отрицательный результат, тропониновый тест — отрицательный, паратгормон 45,8 ммоль/л.

Рентгенография грудного отдела позвоночника: консолидированный перелом паравертебрального участка правого XI ребра (рис. 1). Рентгенография поясничного отдела позвоночника с захватом таза, тазобедренных суставов от 05.12.2011: обнаружена повышенная плотность костей, близкая к таковой при эбурнесците (слоновости). Нерезко выраженный межпозвоночный остеохондроз LIII–IV, LIV–V, LV–S1 (рис. 2, 3). На рентгенограммах костей черепа в боковой проекции — повышение плотности костей свода, очаговый склероз основания черепа (рентгенограммы не сохранились).

Учитывая признаки системного увеличения плотности костной ткани поставлен диагноз: аутосомно-доминантный остеонетроз, тип 2. Вторичный остеоартроз коленных, локтевых, тазобедренных суставов, спондилоартроз. Выражен-

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ный болевой синдром. Патологический перелом XI ребра справа. Выраженный вторичный миопатический синдром. Функциональная недостаточность 2–3-й степени.

Проводились лечение НПВП, миорелаксантами, физиотерапия. В динамике у больной сохраняются неврологические знаки, ограничение движений в суставах.

Стоит отметить, что для данной категории пациентов большое значение имеет медико-генетическое консультирование [17]. Например, при представленном нами аутосомно-доминантном типе наследования высока вероятность наличия признаков остеопетроза и у роди-

телей больного (их целесообразно обследовать клинически и рентгенологически). Дети больных имеют 50% вероятность рождения потомков, страдающих остеопетрозом [3, 14].

Таким образом, остеопетроз представляет собой редкую патологию скелета, характеризующуюся избыточной минеральной плотностью костной ткани, высокой вероятностью возникновения переломов, своеобразной неврологической симптоматикой. Знание характерных признаков данной патологии существенно расширяет профессиональный кругозор ревматолога.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Семинский ИЖ. Медицинская генетика: генные болезни (лекция 3). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2001;25(2):68–70. [Seminsky IJ. The medical genetics: genic diseases (Lecture 3). Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk). 2001;25(2):68–70.]
2. Albers-Schönberg HE. Röntgenbilder einer seltenen Knockenerkrankung. Munch Med Wochensh. 1904;5:365P68.
3. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis. 2009;20:4P5. DOI: 10.1186/1750-1172-4-5.
4. Волков МВ. Болезни костей у детей. Москва: Медицина; 1985. 512 с. [Volkov MV. Bolezni kostei u detei. Moscow: Meditsina; 1985. 512 p.]
5. Волков МВ, Меерсон ЕМ, Нечволодова ОЛ и др. Наследственные системные заболевания скелета. Москва: Медицина; 1982. 320 с. [Volkov MV, Meerson EM, Nechvolodova OL, et al. Nasledstvennyye sistemnyye zabolevaniya skeleta. Moscow: Meditsina; 1982. 320 p.]
6. Фаучи Э, Браунвальд Ю, Иссельбахер К и др., редакторы. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Пер. с англ. В 2 т. Москва: Практика – Мак-Гроу-Хилл (совместное издание); 2002. 1760 с. [Fauchi E, Braunval'd Yu, Issel'bahker K, et al., editors. Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Kharrisonu. Per. s angl. V 2-kh t. Moscow: Praktika – McGraw-Hill (sovместnoe izdanie); 2002. 1760 p.]
7. Мясоткин ВА. Генетические аспекты патологии костного ремоделирования. Медицинская генетика. 2009;8(4):3–16. [Miyakotkin VA. Genetic aspects of bone remodelling pathology. Meditsinskaya genetika. 2009;8(4):3–16.]
8. Кириллов АГ. Аутосомно-рецессивный остеопетроз ранняя диагностика. Российский педиатрический журнал. 2006;4:47–51. [Kirillov AG. Autosomal recessive osteopetrosis: early diagnosis. Russian journal of pediatrics. 2006;4:47–51.]
9. Кириллов АГ. Наследственные болезни в Чувашской Республике. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 2008. 35 с. [Kirillov AG. Nasledstvennyye bolezni v Chuvashskoi Respublike. Avtoref. disc. i d-ra med. nauk. Moscow; 2008. 35 p.]
10. Райнберг СА. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Т. 1. Москва: Медицина; 1964. 440 с. [Rainberg SA. Rentgenodiagnostika zaboolevaniy kostei i sustavov. T. 1. Moscow: Meditsina; 1964. 440 s.]
11. Сахаровская ЕЛ, Резник ИБ, Дубровин ММ и др. Рентгенологическая картина злокачественного остеопетроза на ранних и поздних стадиях заболевания. Онкогематология. 2012;(4):43–8. [Sakharovskaya EL, Reznik IB, Dubrovin MM, et al. Radiological features of malignant osteopetrosis at early and late stages of disease. Onkogematologiya. 2012;(4):43–8.]
12. Сахаровская ЕЛ, Степенский РY, Рхеинголд ЛИ и др. Клинические проявления инфантильной (злокачественной) формы остеопетроза. Онкогематология. 2010;4:28–32. [Sakharovskaya EL, Stepensky RY, Rheingold LI, et al. Klinicheskie proyavleniya infantil'noi (zlokachestvennoi) formy osteopetroza. Onkogematologiya. 2010;4:28–32.]
13. Якупова ЭВ, Красавцева ТН, Махонин ВВ и др. Остеопетроз (обзор литературы и описание собственных наблюдений). Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006;5(1):40–3. [Yakupova EV, Krasavtseva TN, Makhonin VB, et al. Osteopetrosis (review of literature and report of cases). Onkogematologiya. 2006;5(1):40–3.]
14. Rajathi M, Austin RD, Mathew P, et al. Autosomal-dominant osteopetrosis: an incidental finding. Indian J Dent Res. 2010;21(4):611P4. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9290.74234>.
15. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(9):522P36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.137>.
16. Anderson PE, Bollerslev J. Heterogeneity of autosomal dominant osteopetrosis. Radiology. 1987;164(1):223P5.
17. Семинский ИЖ. Медицинская генетика: медико-генетическое консультирование (лекция 4). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2001;27(3):89–93. [Seminsky IJ. The medical genetic: genetic counseling (Lecture 4). Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk). 2001;27(3):89–93.]