

УДК 616. 314. 14- 056.7 – 053.2

Р.С. Назарян, Ю.Н. Микулинская-Рудич, И.С. Серегина, В.А. Мысь, О.В. Искоростенская

Харьковский Национальный медицинский университет, Харьков, Украина  
Кафедра стоматологии детского возраста,  
детской челюстно-лицевой хирургии и имплантологии.

## НЕСОВЕРШЕННЫЙ ДЕНТИНОГЕНЕЗ, КАК РАЗНОВИДНОСТЬ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Аннотация

Несовершенный остеогенез является наследственным заболеванием. При наследственной патологии, возможно, изначальное нарушение процессов костеобразования. Это может привести к значительным изменениям в ещё не сформированной костной ткани, что характеризуется, остеопорозом и, впоследствии, его необратимым осложнением – деструкцией костной ткани [4]. Это состояние можно проследить в клинических проявлениях ряда синдромов, эндокринных нарушениях и некоторых наследственных заболеваниях.

В практике детского стоматолога встречается такое заболевание как несовершенный дентиногенез, сопряженный с несовершенным остеогенезом и характеризуется теми или иными нарушениями в костной ткани и, соответственно, в зубочелюстной системе ребёнка, на фоне основного заболевания [6, 7].

Данная статья дает возможность проследить проявление несовершенного остеогенеза в зубочелюстной системе у детей.

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, несовершенный дентиногенез, остеопороз, синдромы, стоматологический статус.

Несовершенный остеогенез (НО) (osteogenesis imperfecta; греч. osteon кость + genesis зарождение, происхождение; син.: врожденная ломкость костей, периостальная дистрофия, внутриутробный рахит, остеосапироз, болезнь Вролика, болезнь Лобштейна)-наследственное заболевание с преимущественным нарушением процесса костеобразования, проявляющееся генерализованным остеопорозом, мягкостью и повышенной ломкостью костей. В зависимости от тяжести патологического процесса, времени проявления клинических признаков выделяют две формы: врожденный и поздний НО [5]. На практике это означает, что ребёнок с самого рождения подвержен частым переломам костей, которые происходят при минимальных воздействиях и даже в отсутствие травм. Хотя ключевые моменты - патологическая ломкость костей, нарушение роста, мышечная слабость, характерные психологические особенности - и позволяют объединить эти заболевания в группу, они существенно различаются в прогнозе и ответе на лечение [1, 2].

НО связывают с нарушениями белкового или минерального обмена, снижением функции остеобластов или повышением активности остеокластов. При НО отмечают нормальное или даже повышенное количество остеобластов и остеоцитов при обычном количестве остеоцитов, достаточную минерализацию и выраженную базофилию основного вещества кости, что свидетельствует о нормальном развитии процессов резорбционного моделирования кости. То есть речь идет не об изменении количественного состава клеточных элементов, а о качественных сдвигах их функциональной активности. Большое количество остеобластов, обладающих высокой пролиферативной активностью, вырабатывают мало костного вещества, быстро превращаясь в остеоциты [3, 15]. Этим НО отличается от рахита, при котором, напротив, малое количество остеобластов вырабатывает значительные массы остеоидной субстанции, не подвергающейся достаточной минерализации. Высокая пролиферативная активность остеобластов обуславливает хорошее заживление

костных переломов при НО. Так, при исследовании кусочка ткани ребра больного НО с помощью тетрациклиновой метки установлено, что скорость формирования кости при данном заболевании в три раза превышает обычную, однако поперечный размер ребра остается при этом в два раза меньше нормального. Этот факт свидетельствует о том, что принципиальная возможность роста костного скелета при НО не нарушена [9, 15]. В результате чрезмерной податливости костей черепа при НО они не влияют на рост заключенных в них органов, поэтому происходит увеличение глазного яблока и через растянутую и истонченную склеру просвечивает сетчатка, придающая ей голубой оттенок; вследствие водянки желудочков увеличивается масса головного мозга, что придает голове характерную шаровидную форму. Дисгармонией роста костного каркаса внутреннего уха и остальных костей черепа объясняли и развитие прогрессирующей глухоты при НО. Это объяснение основано на том, что при НО речь идет о локальной несостоятельности мезенхимальной системы только костных органов. Однако некоторые исследователи показали, что неполноценность мезенхимы носит генерализованный характер и проявляется слабой продукцией коллагена фибробластами кожи, связок, оболочек глазного яблока и др. [5,8]. Такая позиция позволяет объединить большую группу синдромов и заболеваний, в основе которых лежит общий генетический дефект мезенхимы с преимущественным поражением при каждом синдроме тех или иных ее сегментов, - остеогенез несовершенный, десмогенез несовершенный, хондрогенез несовершенный, Марфана синдром, дентиногенез несовершенный. Слабым образованием дентина в зачатках зубов при НО объясняют несовершенное развитие зубов, очень быстро подвергающихся кариесу. Современные исследования показали, что при НО происходит недостаточная выработка коллагена. При НО вырабатываются преимущественно преколлагеновые волокна, которые не подвергаются созреванию, или коллаген особого качественного состава. Гистохимические исследования свидетельствуют о том, что коллагеновые волокна при

НО имеют необычно высокое содержание пролина и что такой коллаген угнетает *in vitro* процессы кальцификации, хотя определяемые светооптические процессы минерализации кости при НО остаются неизменными.

В основе заболевания лежат генетические нарушения, приводящие к недостаточной выработке или нарушению структуры коллагена I типа - основного белка костной ткани. Вследствие недостаточности этого белка плотность костей оказывается резко сниженной, что приводит к частым переломам, нарушению роста и осанки, развитием характерных инвалидизирующих деформаций и сопутствующим проблемам, включающим дыхательные, неврологические, сердечные, почечные нарушения, потерю слуха и прочее. При некоторых типах и подтипах отмечается также несовершенный дентиногенез - нарушение формирования зубов. Кроме того, часто наблюдается обесцвечивание белков глаз, так называемые «голубые склеры».

Дети с НО в целом отличаются цепким умом, эмоциональной лабильностью, креативностью и целеустремленностью, однако психологическое состояние, развитость и мотивированность каждого отдельного ребёнка сильно зависит от обстановки в семье. Примерно в половине семей, где растут дети с НО, наблюдаются психологические проблемы разной степени выраженности, что серьёзно влияет на успешность лечения.

В настоящий момент описано больше десяти типов НО, первые пять из которых распространены значительно чаще и передаются по аутосомно-доминантному типу. Для некоторых типов существует генетическая диагностика, однако чаще диагноз ставится на основании клинических признаков. Для всех типов с установленной генетической поломкой возможна пренатальная диагностика, однако медицинским показанием для прерывания беременности может служить только диагностирование НО II типа - самого тяжёлого из всех.

Наиболее благополучным течением отличается НО I типа. Он обусловлен количественным недостатком формирующего кости белка, тогда как при всех остальных типах возникают качественные нарушения. Даже при отсутствии лечения люди с I типом НО часто вырастают относительно здоровыми, заводят семьи и рожают детей, каждый из которых имеет 50%-ный шанс родиться с таким же заболеванием. Иногда они узнают о своём заболевании, только приводя на диагностику ребёнка. Известны не только семьи, но даже поселения, в которых НО I типа встречается значительно чаще, чем в популяции в целом. При адекватном лечении дети с НО I типа, практически, ничем не отличаются от здоровых, и даже могут превосходить их в спорте.

Второй тип, напротив, самый тяжёлый и называется «летальным перинатальным НО». Он обусловлен как нехваткой коллагена I типа, так и нарушением его структуры. Более 60% детей с НО II типа умирают в первые 24 часа жизни и более 80% - на первом месяце жизни. До своего первого дня рождения такие дети доживают чрезвычайно редко. Сразу после рождения у них развиваются тяжёлые дыхательные расстройства, которые, наряду с респираторными инфекциями и внутричерепными кровоизлияниями, являются основной причиной смерти. В клинической практике всех таких детей, выживших на первом году жизни, причисляют к III типу НО, поскольку эти типы весьма схожи, за

исключением исхода. Таким образом, 2-3-х летних детей с НО II типа попросту не бывает.

Остальные типы формируют группу прогрессивно деформирующих среднетяжёлых НО. В их основе лежит нарушение структуры коллагена I типа, обусловленное повреждением различных генов. Эти типы характеризуются разной степенью тяжести - от относительно умеренных IV, V и VI типов до более тяжёлых III, VII и VIII типов - и разной частотой встречаемости - аутосомно-доминантные формы встречаются гораздо чаще рецессивных. Некоторые типы различаются только гистологически, а у иных есть характерные клинические особенности. Например, для НО V типа характерно оостенение луче-локтевой межкостной мембраны, а также выраженные костные разрастания («псевдосаркомы») в местах переломов.

Клиническая картина НО довольно типична и проявляется характерной триадой симптомов: повышенной ломкостью костей, синими склерами и зубами янтарной окраски. Заболевание встречается одинаково часто как у девочек, так и у мальчиков. В зависимости от формы НО переломы появляются сразу же после рождения или в первые месяцы жизни ребёнка. Возможны множественные переломы ребер, ключицы и костей конечностей в момент родов при прохождении плода через тазовое кольцо или при применении различных акушерских пособий. Чем раньше возникают переломы, тем тяжелее протекает заболевание.

У некоторых больных в течение жизни насчитывается несколько десятков переломов. Наиболее часто при этом страдают длинные трубчатые кости: диафизы бедра, голени, плеча и предплечья. Никогда при НО не ломаются основание черепа, позвоночник и грудина. Переломы возникают от самых ничтожных причин, например во время купания, пеленания, одевания ребёнка, вставания, игр и т. п. Характерным для них является отсутствие больших смещений отломков по длине из-за слабости мышц, хотя в большинстве случаев наблюдаются полные переломы. Срастание происходит в обычные сроки. При отсутствии своевременного лечения после многократных переломов одной и той же конечности развиваются резкие деформации ее - варусные, вальгусные, саблевидные и галифеобразные. Несмотря на правильный равномерный рост костей в длину, как правило, наблюдается укорочение конечностей, обусловленное неправильным (угловым) срастанием отломков на месте переломов. В тяжёлых случаях после множественных переломов ребер наступают значительные деформации грудной клетки. Наблюдаются значительная атрофия, дряблость и слабость мышц, недоразвитие суставных сумок и всего связочного аппарата суставов. В результате этого у больных, помимо костных изменений, выявляется еще и разболтанность суставов.

Больные имеют довольно типичный внешний вид: на фоне отставания в общем физическом развитии отмечается увеличение головы, при ощупывании которой у новорожденных и грудных детей создается впечатление мягкого податливого кожистого мешка (*caput membranaceum*). Череп широкий и уплощенный с краями медленно оостеневающими родничками. Волосы на голове часто редкие и ломкие.

Весьма характерна синяя или голубая с сероватым отливом окраска склер. Это обусловлено недоразвитием мезенхимной ткани в поддерживающих

волокнах склер (лептосклерия) и просвечиванием через них пигмента. Ресницы, как правило, длинные и редкие. Зубы мелкие, крошащиеся, появляются поздно, эмаль их желтой, янтарной окраски с сероватым оттенком. С наступлением половой зрелости развивается резкое снижение слуха в результате отосклероза, причиной которого является прогрессирующий фиброзный, а затем костный анкилоз между мелкими костями (молоточек, наковальня и стремечко в полости среднего уха). Отосклероз наблюдается значительно реже, чем лептосклерия и янтарные зубы, поэтому не может считаться постоянным признаком при несовершенном остеогенезе. Перечисленные симптомы - это проявления недостаточности мезенхимы. При исследовании внутренних органов и крови (биохимические анализы) каких-либо патологических изменений не отмечается. Однако довольно часто обнаруживаются умеренное снижение гемоглобина и ускоренная РОЭ. Умственное и половое развитие при этом заболевании не страдает. Имеются наблюдения, когда у больных с наступлением половой зрелости переломы становятся реже или совсем прекращаются (В. Н. Блохин). При врожденной форме НО в наиболее тяжелых случаях дети рождаются мертвыми (*osteogenesis imperfecta letalis Vrolik*) или умирают в течение первого года жизни; у детей, выживших, как правило, наблюдаются тяжелое нарушение физического развития с резким отставанием их роста и веса, значительное снижение защитных сил организма; поэтому они часто погибают в первые 3-5 лет жизни от других заболеваний (особенно инфекционных).

Согласно общепринятой классификации, предложенной Сайлленсом (D.O. Silence, 1979), различают 4 генетических варианта заболевания:

тип I - характеризуется голубыми, синими или аспидно-серыми склерами, ранней тугоухостью и костными изменениями умеренной тяжести; наследуется по доминантному типу;

тип II - перинатально-летальный; предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования;

тип III - проявляется тяжелыми прогрессирующими деформациями, несовершенным дентиногенезом, склеры нормальные; тип наследования аутосомно-рецессивный;

тип IV - характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений, склеры нормальные; наследуется по доминантному типу. Однако возможность идентификации генетических вариантов НО на основании клинического фенотипа весьма сомнительна. Полагают, что эти варианты являются отражением различной экспрессивности заболевания; особое внимание привлекает вопрос о распределении в семьях пробандов внекостных признаков НО (голубые, синие или аспидно-серые склеры, ранняя тугоухость, несовершенный дентиногенез). У родителей, имеющих один из этих признаков или их сочетание, но не страдающих ломкостью костей, могут быть дети с разными, в т.ч. тяжелыми, формами поражения костно-суставного аппарата, что должно приниматься во внимание при медико-генетическом консультировании таких семей.

Из всей представленной выше информации нам, как врачам - стоматологам, наиболее интересен III тип НО, проявляющийся тяжелыми прогрессирующими деформациями и несовершенным дентиногенезом.

Несовершенный дентиногенез (НД) наблюдается более чем в 50% случаев у пациентов, страдающих от

НО. НД – это наследственное нарушение зубных тканей мезенхимного происхождения, нарушение образования дентина, которое передается по аутосомно-доминантному типу [14].

Причиной НД считаются патологии мезодермальных клеточных образований, то есть часть зародышевого листка, из которой со временем формируются позвоночник, кости, хрящи, почки и кровеносные сосуды человека.

Принято различать следующие типы заболевания:

I тип НД,

II тип НД, он же наследственный опалесцирующий дентиногенез или дисплазия Капдепона,

корневая дисплазия дентина, она же дисплазия дентина I типа (в обиходе заболевание нередко называют бескорневыми зубами),

коронковая дисплазия дентина, она же дисплазия полости зуба или дисплазия дентина II типа [16].

НД I типа часто выступает одним из симптомов несовершенного остеогенеза (врожденного нарушения костеобразования). При этом заболевании поражение зубов сочетается с такими симптомами как: голубой оттенок склер (остова глазного яблока), патологии формы среднего уха, ломкость костей.

НД I типа проявляется в полости рта нехваткой образования коллагена и часто ассоциируется с НО. НД II и III типа связаны с мутацией в гене сиалофосфопротейна. НД I типа поражаются как молочные, так и постоянные зубы, причем временный прикус страдает гораздо больше. Наиболее частое проявление НД на зубах это изменение их цвета (серый, мутный, желто-коричневый) и сколы эмали. Рентгенологически коронки выглядят шаровидно из-за значительного сужения шейки зуба, корни короткие и дефектный дентин покрыт тонким слоем эмали. Микроскопически изменения при трех типах НД выглядят примерно одинаково. При гистологическом исследовании обнаруживаются поверхностные слои нормального дентина, деформированный околопульпарный дентин с аномальными дентинными канальцами, а также зоны с полным отсутствием дентинных канальцев.

Гипоплазия средних отделов лица, III класс нарушения прикуса, односторонний или двусторонний перекрестный прикус, эктопическое прорезывание первого и второго постоянных моляров, отсутствие второго премоляра – наиболее частые признаки у таких больных. Однако сроки прорезывания зубов у них остаются в норме.

II тип НД – наиболее распространенная форма заболевания. Его характерным признаком является просвечивание зубов, так называемая опалесценция.

Цвет зубной эмали – водянисто-серый. Пациенты с НД второго типа страдают от повышенной стираемости зубов особенно в области смыкания зубных рядов. Коронки зубов могут быть нормального размера либо формируются укороченными и шаровидной формы.

При корневой дисплазии зубов форма зубных коронок не изменена. Возможны также минимальные отличия в цвете коронки от здорового оттенка зубов. Однако при этом у пациентов с корневой дисплазией корни зубов часто малоразвиты либо полностью закупорены. Это приводит к раннему расшатыванию и выпадению зубов.

Для пациентов с коронковой дисплазией характерны просвечивание зубной эмали и янтарный цвет

молочных зубов. Постоянные зубы, как правило, нормального оттенка.

Явление голубоватого цвета зубов у больного с НД объясняется увеличенными объемами пульпы (нервно-сосудистого пучка зуба). Кровеносные сосуды зубов пациента легко подвержены травмам. В результате разрыва сосудов возникают небольшие местные кровотечения. Так со временем зубы больного окрашиваются продуктами распада крови в янтарный или серо-коричневый цвет.

Из-за большого количества скелетных и зубных аномалий лечение пациентов с НД, сопряженным с НО является трудным как для больных, так и для стоматолога. Осведомленность о возможных осложнениях, возникающих в процессе лечения, несколько упрощает задачу доктора.

**Литература:**

1. Балин В.Н. Симптомы и синдромы в стоматологической практике/ В.Н. Балин, А.С. Гук, С.А. Епифанов, С.П. Кропотов // СПб. - 2001. – 200 с.
2. Беляков Ю.А. Наследственная патология эмали и дентина. Обзор молекулярно-генетических исследований // Стоматология. – 2000. - №1. – С. 8-9.
3. Беляков Ю.А. Наследственные заболевания и синдромы в стоматологической практике / Ю.А. Беляков // Ортодент-Инфо. - 2000. – С. 294
4. Беляков Ю.А., Елизарова В.М., Кротов В.А., Блинникова О.Е. Наследственная патология эмали и дентина // Стоматология. - 2000. - №1. – С. 8-9.
5. Журбанский В.Д., Грачев В.А., Глумова Т.И., Кротова А.А. О наследственной дисплазии дентина // Военно - медицинский журнал. – 1991. -№1. –С. 64

6. Головкин О.К., Левицкая Е.М., Малеева И.А., Южно Т.Д., Линчевский Г.Л., Левченко Л.А. Дифференциальная диагностика врожденных форм несовершенного остеогенеза у детей // Проблемы остеологии. - 2001. - №3. – С. 52-54

7. Макьюсик В.А. Наследственные признаки человека // М., 1976. - С. 186

8. Меженина Е.П. Клинико - генетическое изучение несовершенного остеогенеза // Ортоп. и травмат., 1974. №10. - С. 38

9. Струкова А.И. Многотомное руководство по патологической анатомии / А.И. Струкова // Том 5, 1959. - С. 453

10. Струкова А.И. Многотомное руководство по патологической анатомии / А.И. Струкова // Том 6, 1962. - С. 256

11. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов // Книга 1-2, 1964. – С. 275

12. Скородок Л.М., Синицкий Ю.Ф., Расмагина Н.В. К патогенезу несовершенного остеогенеза // Педиатрия №10, 1973.- С. 32

13. Лазюк Г.И. Тератология человека // СПб. - 1979. – С. 68

14. Эйдельштэйн Б.М. Новый метод оперативного лечения несовершенного костеобразования // Вопросы восстановительной хирургии, травматологии и ортопедии, 1957. – С. 149

15. Bergman G.A. Studies on mineralized dental tissues/ G.A. Bergman // Acta path. Microbiol. Scand., 1954. – P. 537

16. Follis R.N. Histochemical studies on cartilage and bone III, Osteogenesis imperfect / R.N. Follis // Bull. Johns Hopk. Hosp., 1953. – P. 386

**Тұжырым**

**ЖЕТИЛМЕГЕН ОСТЕОГЕНЕЗДІҢ ТҮРІ РЕТІНДЕ ЖЕТИЛМЕГЕН ДЕНТИНОГЕНЕЗ: ӘДЕБИЕТТІ ШОЛУ**

**Р.С. Назарян, Ю.Н. Микулинская-Рудич, И.С. Серегина, В.А. Мысь, О.В. Искоростенская**

**Харьков Ұлттық медициналық университеті, Харьков қ., Украина**

**Балалар жасындағы стоматология, жақ-бет хирургиясы және имплантология кафедрасы**

Жетілмеген остеогенез тұқым қуалайтын ауру болып табылады. Тұқым қуалайтын патология кезінде сүйекқалыптасу процесстерінің түпкілікті бұзылуы мүмкін. Ол әлі қалыптаспаған сүйек тіндеріндегі бірталай өзгерістерге әкелуі мүмкін, ол остеопорозбен сипатталады және соңынан оның тұрақты асқынуына - сүйек тіндерінің деструкциясына әкеледі [4]. Ол жағдайды синдромдар қатарындағы клиникалық анықтамаларда, эндокринді бұзылыстарда және кейбір тұқым қуалаушы ауруларда көруге болады.

Бала стоматологы практикасында жетілмеген остеогенезбен ұштасқан жетілмеген дентиногенез сияқты осындай аурулар кездеседі сүйек тіндеріндегі сондай немесе басқадай бұзылыстармен және тиісінше баланың тісжақ жүйесінде, негізгі аурулар фонында сипатталады [6,7]. Осы мақала балалардағы тісжақ жүйесіндегі жетілмеген остеогенездің анықталуын қарастыру мүмкіндігін береді.

**Негізгі сөздер:** жетілмеген остеогенез, жетілмеген дентиногенез, остеопороз, синдромдар, стоматологиялық мәртебе.

**Summary**

**DENTINOGENESIS IMPERFECTA AS VARIETY OF IMPERFECT OSTEOGENESIS: LITERATURE REVIEW**

**R.S. Nazaryan, Y.N. Mikulinskaya-Rudich, I.S. Seregina, V.A. Mys, O.V. Iskorostenskaya**

**Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine**

**Department of pediatric dentistry, maxillofacial surgery and implantology**

Osteogenesis imperfecta is a hereditary disease. When hereditary diseases, possibly, the original disturbance of bone formation. This can lead to significant changes in the not yet formed bone tissue, which is characterized by osteoporosis and, subsequently, its irreversible complication - the destruction of bone tissue. This condition can be traced to a number of clinical manifestations of syndromes, endocrine disorders, and some hereditary diseases.

In practice, pediatric dentist found such disease as dentinogenesis imperfecta, coupled with osteogenesis imperfecta and is characterized by various disturbances in bone and, therefore, in the dentition of the child, on the background of the underlying disease. This article gives you the opportunity to trace the manifestation of osteogenesis imperfecta in the dentition in children.

**Key words:** osteogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta, osteoporosis, syndromes, dental status.