

УДК 616.71-007.271+616.5-003.829.1:575

М.А. Андропова., Д.Ю. Сайко, Е.А. Статинова, Л.Г. Регуш

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**БОЛЕЗНЬ ОЛБРАЙТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Разнообразие наследственных форм костной патологии, полиморфизм и неспецифичность большинства клинических симптомов при различных нозологических вариантах, способны затруднить их своевременную диагностику и выбор терапевтической тактики [1]. В нашей статье мы хотим осветить особенности клинических проявлений и диагностики болезни Олбрайта, которая является редким наследственным полисистемным заболеванием, характеризующимся невосприимчивостью клеток-мишеней к паратгормону. Впервые эта патология описана в 1942 г. Ф. Олбрайтом и в последующем получила эпонимический термин [2]. Заболевание обычно проявляется у детей и подростков [3, 4]. В зависимости от различий клинических, биохимических и генетических данных заболевание подразделяется на несколько типов: 1 (А, В, С), 2.

**Тип 1А.** Отмечается дефицит гуанин-нуклеотидсвязывающего белка (Gs-белок) [5]. Имеет аутосомно-доминантный тип наследования. При объективном обследовании у больных наблюдаются диспропорциональность физического развития, низкий рост (окончательный рост 137-142 см), реже нормальный, умеренное ожирение, уменьшенный размах рук, короткая шея, брахидактилия, круглое «лунообразное» лицо [6]. Патогномичным признаком считается резкое укорочение I, III и V пястных и плюсневых костей (особенно III и IV), вследствие чего II Пальцы на кистях и стопах оказываются длиннее остальных, а при сжатии кисти в кулак отсутствуют выпуклости в области IV и V пястно-фаланговых суставов (брахиметафалангизм). Иногда наблюдается позднее прорезывание зубов, гиподонтия, гипоплазия эмали. Отмечаются кальцификация мягких тканей, подкожные кальцификаты, которые могут выявляться уже при рождении [7].

Нередко наблюдается одновременное вовлечение других эндокринных желез, в связи с низкой рецепторной восприимчивостью к другим гормонам: тиреотропному, лютеинизирующему фолликулостимулирующему, соматолиберину, и кальцитонину. Со стороны нервной системы ча-

сто наблюдаются подкорковые нарушения: хо-реоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемиспазм, паркинсонизм и другие. Иногда имеют место мозжечковая атаксия. Но наиболее характерны тетанические судороги, в основе которых лежит тяжелая гипокальцемика. Нарушения когнитивных функций умеренной степени наблюдается примерно у 20% больных. Психические процессы замедлены, отмечается моторная неловкость. Могут отмечаться невротические реакции: страхи, тревога, беспокойство, плохой сон. При биохимическом исследовании выявляются гипокальцемика, гиперфосфатемия, увеличение уровня паратиреоидного гормона в крови, гипофосфатурия, снижение уровня Gs-белка. При рентгенологическом исследовании костной системы обнаруживаются укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа. [1].

**Тип 1В.** Отмечается дефект нуклеотидсвязывающего белка, локализованного в липидном слое клеточной мембраны, который функционально связывает рецептор с аденилатциклазой. Аутосомно-доминантный тип наследования, однако не исключен сцепленный с X-хромосомой тип. В отличие от 1А типа для данного типа нехарактерно поражение эндокринных желез, реже встречается остеодистрофия. У больных отсутствует реакция на экзогенное введение паратиреоидного гормона в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата с мочой. Уровень Gs-белка в крови нормален [1].

**Тип 1С.** Согласно данным некоторых авторов выделяется в отдельный тип, либо же считается разновидностью 1А типа [6, 8, 9]. Для него характерны нормальные уровни кальция, фосфора в крови и моче, показатели паратгормона и Gs-белка остается нормальным. В работах последних лет у ряда больных определялась делеция *De novo* в хромосоме 2q37 [8].

**Тип 2.** Обусловлен ферментативной недо-

статочностью аденилатциклазы. Паратгормон при этом связывается с рецепторами и вызывает нормальную ответную реакцию клеток на паратгормон в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Однако внутриклеточная нечувствительность к цАМФ не позволяет в полной мере реализоваться действию паратгормона. Клинические проявления идентичны типу 1. Отличие данного типа от остальных форм болезни Олбрайта заключается в том, что сохраняется нормальная реакция почек на экзогенное введение паратиреоидного гормона в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой [9]. В связи с редкостью и недостаточную изученности остеодистрофии Олбрайта, возможны клинические случаи, диагностируемые в позднем возрасте.

В нашей статье мы представляем описание клинического случая болезни Олбрайта с глазодвигательными нарушениями, двусторонней рефлекторной пирамидной недостаточностью в конечностях, экстрапирамидными нарушениями, атактическим синдромом, легкими когнитивными нарушениями, остеопорозом, эндокринными нарушениями (гипотиреозом).

Пациентка 39 лет поступила в неврологическое отделение Донецкого клинического территориального медицинского объединения с жалобами на головную боль давящего характера, эпизоды головокружения системного характера, усиливающиеся при движении, шаткость, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, эпизоды онемения дистальных отделов конечностей, дрожь и скованность в правой руке, нарушение сна в виду выраженности головной боли, нестабильность цифр АД с повышением максимально до 150/100 мм рт. ст.

Анамнез заболевания: перинатальный анамнез не был отягощен, развивалась в соответствии с возрастом. В связи с невысоким ростом, ранним половым созреванием (menstris с возраста 10 лет) неоднократно обращалась за медицинской помощью по месту жительства, также выполнено исследование кариотипа – 46XX. Акушерско-гинекологический анамнез: роды – 0, беременности – 0, менструальный цикл в настоящее время не нарушен. Ухудшение состояния было зафиксировано с 2006 г., когда впервые на фоне общего благополучия появились жалобы на головную боль, головокружение, сопровождавшееся тошнотой и рвотой. Выполнена Компьютерная томография (КТ) головного мозга – выявлен гиперденсивный, неравномерно обызвествленный очаг в левой гемисфере мозжечка. До 2013 г. многократно находилась на амбулаторном и стационарном лечении с диагнозом «резидуальная энцефалопатия с ликворо-сосудистой

дисциркуляцией, синдромом вегето-сосудистой дистонии (ВСД) со стойкой цефалгией, вестибулопатией, астено-невротическим синдромом». Последний курс стационарного лечения в условиях неврологического отделения по месту жительства с диагнозом «резидуальная энцефалопатия с наличием обызвествленного очага левой гемисферы мозжечка и липомы серпа мозга, киста полости Верге на КТ от 02.09.2017 г. в виде ликворо-сосудистой дисциркуляции, рассеянной органической неврологической симптоматики, синдрома ВСД с цефалгией, вестибулопатией, астено-невротического синдрома». На фоне полученного лечения (сосудистые, ноотропные, седативные препараты) без динамики. С целью уточнения диагноза выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга – выявлены очаговые изменения вещества головного мозга. Обратилась на консультацию к невропатологу Донецкого клинического территориального медицинского объединения, госпитализирована с целью уточнения диагноза, определения дальнейшей тактики лечения.

На момент осмотра при поступлении общее состояние удовлетворительное. Круглое лицо, короткая шея, антимоноголоидный разрез глазных щелей, высокий лоб, брахидактилия. Рост – 140 см, вес – 55 кг. Множественные пятна цвета кофе с молоком с изрезанными, географическими краями, расположенные в области бедер, спины, передней брюшной стенки диаметром от 3-5 до 7-10 см.

*Неврологический статус.* Сознание ясное. Ориентирована в месте, времени, собственной личности. Глазные щели, зрачки равны. Единичные нистагмоидные подергивания при крайних отведениях. Парез конвергенции с двух сторон. Слабость отведения глазных яблок. Легкая асимметрия носогубных складок. Язык по средней линии. Глотание, фонация не нарушены. Мышечная сила диффузно снижена до 4 баллов. Слабopоложительный симптом Нойка справа. Тремор покоя правой руки. Сухожильные рефлексы с рук повышены, D равно S, Положительные патологические кистевые и стопные знаки. Коленные повышены с расширенной рефлексогенной зоной с 2-х сторон, равны, ахилловы повышены, D больше S, D с поликинетичным ответом. Брюшные рефлексы живые. В позе Ромберга выраженная шаткость, при попытке выполнения координаторных проб – падает назад. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет с интенцией с двух сторон. На момент осмотра четких чувствительных нарушений не выявлено. Паравертебральные точки при пальпации безболезненны. Менингеальных знаков нет.

Согласно данным дополнительных методов исследования, Шкала MMSE – 27 б., результаты общеклинических исследований – без особенностей. Согласно данным СКТ головного мозга: очаг левой гемисферы мозжечка, без достоверной динамики от 07.06.2006 г., киста полости Верге, КТ-признаки асимметрии боковых желудочков, умеренной дилатации ликворосодержащих. КТ-признаки липомы серпа мозга.

При выполнении МРТ головного мозга с МР-ангиографией (без внутривенного контрастирования) были выявлены очаговые изменения в веществе головного мозга (в левой лобной области единичные очаговые изменения размерами 4x5), вероятно, сосудистого генеза (последствия перенесенных лакунарных нарушений мозгового кровообращения или иметь демиелинизирующий генез); умеренное расширение желудочковой системы (на уровне боковых желудочков – асимметричное) и подболобочных пространств; киста межжелудочковой перегородки; МР-признаки липомы серпа; МР-признаки снижения кровотока по обеим позвоночным артериям (больше справа), правой задней мозговой артерии, левой передней мозговой артерии, левой внутренней сонной артерии, извитой ход обеих внутренних сонных артерий, обеих позвоночных артерий; косвенные признаки нестабильности гемодинамики в вертебробазилярном бассейне.

По данным дуплексного сканирования сосудов шеи и транскраниального доплерографического исследования сосудов основания головного мозга выявлены эхографические признаки нестенозирующего атеросклероза; снижение скорости кровотока по левым общей, внутренним сонным и позвоночным артериям; снижение кровотока по левой передней, правой задней мозговой и правой позвоночной артериям; ускорение кровотока по основной артерии; асимметрия кровотока по передним мозговым и позвоночным артериям. В условиях клиники с целью верификации диагноза выполнено диагностическое исследование спинномозговой жидкости (общий и биохимический анализ в пределах нормы, фибринозная пленка не образовалась, нормальные значения ликворного давления).

Согласно данным сонографического исследования были выявлены диффузные изменения в веществе щитовидной железы. Учитывая характер кожных изменений, малый рост и множественные стигмы дизэмбриогенеза, данные анамнеза заболевания и жизни было про-

изведено гормональное исследование крови (тиреоидная панель) – данные свидетельствуют в пользу гипотиреоза. Согласно исследованию электролитного баланса: кальций ионизированный – 1,3 ммоль/л (1-1,32), кальций общий – 2,41 ммоль/л (2,02-2,6). Изменений уровня паратгормона не выявлено. Однако, при выполнении денситометрического исследования было выявлено что денситометрические показатели МПКТ в пределах остеопении; на уровне L1-L4 остеопороз.

В отделении пациентка получала лечение: Реамберин, Милдронат, Венарус, Диакарб, L-лизина эсцинат, Липотиаксон, Актовегин, Анальгин, Винпоцетин, Дикофенак, физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия шейно-воротниковой зоны 30% 100 Гц 15 минут), ЛФК. Согласно рекомендации ревматолога: Кальцецин 1 таблетка 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. Выписана с положительной динамикой в состоянии в виде уменьшения выраженности головной боли и головокружения. На основании жалоб, анамнеза жизни (низкорослость, дизрафический статус, раннее половое созревание) и заболевания (раннее начало), полиморфизма симптомов поражения костной, эндокринной и нервной систем, был установлен диагноз: Болезнь Олбрайта с глазодвигательными нарушениями, двусторонней рефлекторной пирамидной недостаточностью в конечностях, экстрапирамидными нарушениями, атактическим синдромом, легкими когнитивными нарушениями, остеопорозом, эндокринными нарушениями (гипотиреозом).

Мы надеемся, что описание данного клинического случая окажется полезным для врачей невропатологов, терапевтов, семейных врачей, педиатров и поможет в верификации и подборе верной терапии для пациентов со столь редкими нозологиями. Также раннее выявление подобного полиморфизма симптомов, своевременная диагностика комплекса необходимых биохимических, клинических, инструментальных результатов поможет объединить их в единый симптомокомплекс, который является ядром остеодистрофии Олбрайта. В итоге это поможет ранней постановке диагноза и подбору эффективной терапии, направленной на коррекцию устойчивости тканей к гормонам до появления инвалидизирующих признаков и поможет улучшить качество жизни пациентов, а также прогнозированию заболевания для членов семьи.

М.А. Андропова, Д.Ю. Сайко, Е.А. Стафинова, Л.Г. Резуш

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### БОЛЕЗНЬ ОЛБРАЙТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В данном обзоре представлен редкий спорадический случай остеодистрофии Олбрайта. Неврологические нарушения включали в себя глазодвигательные, когнитивные, экстрапирамидные, координаторные нарушения. Также были выявлены: характерная эндокринопатия в виде гипотиреоза, низкорослости, со стороны опорно-двигательного аппарата, подтвержденный денситометрическим исследованием остеопороз. Диагноз был подтвержден на основании ха-

рактерных клинико-неврологических, лабораторных (соответствующие норме показатели электролитного баланса и паратгормона), инструментальных (МРТ головного мозга, денситометрия) методах исследования.

**Ключевые слова:** болезнь Олбрайта, наследственная остеодистрофия Олбрайта, остеодистрофия, невосприимчивость к паратгормону, диагностика.

М. Andronova., D. Sayko, E. Statinova, L. Regush

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### ALBRIGHT DISEASE. CLINICAL CASE

This review presents a rare sporadic case of Albright osteodystrophy. Neurological disorders included oculomotor, cognitive, extrapyramidal, coordination disorders. There were also identified: specific endocrinopathy in the form of hypothyroidism, short stature, on the part of the musculoskeletal system, osteoporosis, confirmed by a densitometric study. The diagnosis was confirmed on the

basis of distinctive clinical, neurological, laboratory (indicators of electrolyte balance and parathyroid hormone that corresponds to normal), instrumental (brain MRI, densitometry) research methods.

**Key words:** Albright disease, Albright hereditary osteodystrophy, osteodystrophy, parathyroid hormone resistance, diagnostics.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лискина А.С., Кудряшова Е.К., Никитина И.Л. Редкий, но незабытый синдром: Остеодистрофии Олбрайта тип 1А. Трансляционная медицина. 2015; 2-3 (31-32): 98-102.
2. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб.: Фолиант, 2005: 105-109.
3. Казанцева Л.З., Новиков П.В., Белова Н.А. и др. Наследственная остеодистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей. Российский вестник перинатальной патологии и педиатрии. 1998; (5): 43-45.
4. Phelan M.C., Rogers R.C., Clarkson K.B. et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals. Am. J. Med. Genet. 1995; 58 (1): 1-7.
5. Spiegel A. M. The molecular basis of disorders caused by Defects in G proteins. Horm Res. 1997; 47 (3): 89-96.
6. Albright F et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of "Seabright-Bantam syndrome": Report of three cases. Endocrinology. 1942; (30): 922.
7. Spranger JW. Skeletal dysplasia and the eye: Albrights Hereditary osteodystrophy. Birth Defects. 1969; 5: 122.
8. Wilson L.C., Leverton K., Oude L.M.E. et al. Brachydactily and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome located to 2q37. Am. J. Med. Genet. 1995; 56 (2): 400-407.
9. Koo B.B., Schwindiger W.F., Levine M.A. Characterization of Albright hereditary osteodystrophy and related disorders. Acta. Pediatr. Scan. 1995; 36 (1): 3-13.

### REFERENCES

1. Liskina A.S., Kudrjashova E.K., Nikitina I.L. Redkij, no nezabytyj sindrom: Osteodistrofii Olbrajta tip 1A. [Rare but unforgotten syndrome: Albright osteodystrophy type 1A]. Transljacionnaja medicina. 2015; 2-3 (31-32): 98-102 (in Russian).
2. Ponomarev V.V. Redkie nevrologicheskie sindromy i bolezni. [Rare neurological syndromes and diseases]. St. Petersburg.: Foliant, 2005: 105-109 (in Russian).
3. Kazantseva Kazanceva L.Z., Novikov P.V., Belova N.A. i dr. Nasledstvennaja osteodistrofija Olbrajta (psevdogipoparatireoz) u detej. [Hereditary osteodystrophy of Albright (pseudohypoparathyroidism) in children]. Rossijskij vestnik perinatal'noj patologii i pediatrii. 1998; (5): 43-45. (in Russian).
4. Phelan M.C., Rogers R.C., Clarkson K.B. et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals. Am. J. Med. Genet. 1995; 58 (1): 1-7.
5. Spiegel A. M. The molecular basis of disorders caused by Defects in G proteins. Horm Res. 1997; 47 (3): 89-96.
6. Albright F et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of "Seabright-Bantam syndrome": Report of three cases. Endocrinology. 1942; (30): 922.
7. Spranger JW. Skeletal dysplasia and the eye: Albrights Hereditary osteodystrophy. Birth Defects. 1969; 5: 122.
8. Wilson L.C., Leverton K., Oude L.M.E. et al. Brachydactily and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome located to 2q37. Am. J. Med. Genet. 1995; 56 (2): 400-407.
9. Koo B.B., Schwindiger W.F., Levine M.A. Characterization of Albright hereditary osteodystrophy and related disorders. Acta. Pediatr. Scan. 1995; 36 (1): 3-13.