BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-226-234

Клинический случай / Clinical case

Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический случай перинатально-летального типа заболевания

Л.Я. Климов[1]✉, klimov_leo@mail.ru, **Т.М. Вдовина[2], В.А. Печёнкина[1], Т.В. Железнякова[3], И.Н. Захарова[4], С.В. Долбня[1,5], В.А. Курьянинова[1,6,7], А.В. Кастарнов[8], Д.А. Шмалько[3], Р.О. Цуцаев[1], Ю.В. Быков[1,6]**

[1] Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

[2] Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Ленина, д. 304

[3] Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44

[4] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

[5] Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

[6] Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

[7] Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8

[8] Пятигорская городская клиническая больница № 2; 357538, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, ул. Адмиральского, д. 6

Резюме

В статье представлены современные взгляды клиницистов и генетиков на одно из наиболее тяжелых наследственных заболеваний соединительной ткани и скелета – несовершенный остеогенез. Представлены данные литературы о частоте, генетической неоднородности несовершенного остеогенеза и роли ряда белков, участвующих в построении костной ткани, а также дана клиническая классификация основных типов заболевания. Авторы описали клинический случай: у девочки с типичными клиническими и рентгенологическими проявлениями случай наиболее редкого из всех типов несовершенного остеогенеза – II тип (перинатально-летальный, врожденный несовершенный остеогенез, синдром Вролика). Диагноз у ребенка верифицирован с помощью молекулярно-генетического анализа методом параллельного секвенирования, выявлена ранее не описанная в литературе гетерозиготная мутация c. 1966G>A в 29-м экзоне гена COL1A1, обусловившая замену глицина на серин в 656-й позиции. Отмечены роль антенатальной диагностики и важность медико-генетического консультирования семьи до планирования следующей беременности вследствие имеющегося риска повторного рождения больного ребенка. В связи с тем, что бóльшая часть пациентов с наиболее прогностически неблагоприятным II типом несовершенного остеогенеза, как правило, погибает внутриутробно, приведенный случай наблюдения девочки с типичными клиническими и рентгенологическими признаками заболевания в течение почти 3 мес. постнатального периода является крайне редким и весьма показательным. Дополнительную важность описанному наблюдению придает выявление методом параллельного секвенирования ранее не описанной в литературе мутации c. 1966G>A в гетерозиготном состоянии в 29-м экзоне гена COL1A1.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, врожденные переломы, антенатальная диагностика, медико-генетическое консультирование, редкая мутация в гене COL1A1

Для цитирования: Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Печёнкина В.А., Железнякова Т.В., Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Кастарнов А.В., Шмалько Д.А., Цуцаев Р.О., Быков Ю.В. Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический случай перинатально-летального типа заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(17):226–234. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-226-234.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteogenesis imperfecta: a literature review and a clinical case of a perinatal-lethal type of disease

Leonid Ya. Klimov[1]✉, klimov_leo@mail.ru, **Tatyana M. Vdovina[2], Viktoria A. Pechenkina[1], Tatiana V. Zhelezniakova[3], Irina N. Zakharova[4], Svetlana V. Dolbnya[1,5], Victoriya A. Kuryaninova[1,6,7], Andrey V. Kastarnov[8], Darina A. Shmalko[3], Ruslan O. Tsutsaev[1], Yuri V. Bykov[1,6]**

[1] Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

[2] Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center; 304, Lenin St., Stavropol, 355017, Russia

[3] Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia

[4] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

[5] Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

[6] Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

[7] SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St. Petersburg, 191186, Russia

[8] Pyatigorsk City Clinical Hospital No. 2; 6, Admiralskiy St., Stavropol Region, Pyatigorsk, 357538, Russia

© Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Печёнкина В.А., Железнякова Т.В., Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А. и др., 2021

Abstract
The article presents the modern views of clinicians and geneticists on one of the most severe genetic disorders of skeletal and connective tissues – osteogenesis imperfecta. The review provided the literature data that showed the incidence rates, genetic heterogeneity of osteogenesis imperfecta, as well as the role of some proteins involved in the construction of bone tissue, as well as a clinical classification of the main types of the disorder. The authors described a clinical case: a girl with typical clinical and radiological manifestations of the rarest of all types of osteogenesis imperfecta - type II (perinatal-lethal, congenital osteogenesis imperfecta, Vrolik's syndrome). The child's diagnosis was verified by a parallel DNA sequence analysis which showed a heterozygous mutation in exon 29 (c.1966G> A) of COL1A1 gene not previously described in the literature. It caused the substitution of glycine for serine at position 656. The role of antenatal diagnostics and the importance of medical genetic counselling of the family before planning the next pregnancy due to the existing risk of re-birth of a sick child is outlined. Due to the fact that majority of the patients with the most prognostically unfavourable type II osteogenesis imperfecta, as a rule, die in utero, the described case of observation of the girl with typical clinical and X-ray signs of the disorder for almost 3 months of postpartum period is extremely rare and highly indicative. The detection of the heterozygous mutation in exon 29 (c.1966G > A) of COL1A1 gene by a parallel DNA sequence analysis which was not previously described in the literature gives an additional significance to the described observation.

Keywords: osteogenesis imperfecta, congenital fractures, antenatal diagnostics, medical and genetic counselling, rare mutation in COL1A1 gene

For citation: Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Pechenkina V.A., Zhelezniakova T.V., Zakharova I.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Kastarnov A.V., Shmalko D.A., Tsutsaev R.O., Bykov Yu.V. Osteogenesis imperfecta: a literature review and a clinical case of a perinatal-lethal type of disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):226–234. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-226-234.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta, болезнь Лобштейна – Вролика, несовершенное костеобразование, болезнь «хрустального человека») – генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани и скелета, характеризующееся патологической ломкостью костей и склонностью к переломам, возникающим в результате травм с несоответствующей силой. В зависимости от типа и тяжести течения у пациентов наблюдаются и другие клинические признаки заболевания, такие как деформация скелета, низкорослость, голубые склеры, прогрессирующая тугоухость, аномалии дентиногенеза[1] [1–5].

Частота несовершенного остеогенеза в различных странах мира в среднем составляет 6–7 на 100 тыс. новорожденных. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра 2015 г., она заметно ниже: 1,08 на 100 тыс. детей, при этом наибольшие значения данного показателя выявлены в Сибирском – 1,5 и в Приволжском – 1,35, а самые низкие – в Северо-Западном федеральном округе – 0,28 на 100 тыс.[2] [1].

Исторически считалось, что главной причиной несовершенного остеогенеза служит нарушение синтеза коллагена I типа, являющегося основным структурным компонентом костного матрикса, при этом наблюдаются генетически детерминированный дефект в первичной структуре белка или нарушение его экспрессии. Согласно существующей статистике, у пациентов в 90% случаев отмечаются наследующиеся по аутосомно-доминантному типу мутации в генах COL1A1 и COL1A2, обеспечивающих синтез α_1- и α_2-цепей коллагена [6, 7].

С 2006 г. выделены новые, так называемые неколлагеновые, мутации (CRTAP, LEPRE1, PPIB), обусловливающие рецессивные варианты заболевания. Экспрессируемые этими генами белки крайне важны для формирования тройничной спирали коллагеновых цепей. На основании полученных в последние годы сведений установлено, что причина несовершенного остеогенеза обусловлена не только первичным дефектом коллагена, но и нарушением его посттрансляционной модификации, а также изменением характеристик белков, обеспечивающих ремоделирование костной ткани [3, 6–9].

В 2012 г. выявлена точечная мутация в гене IFITM5, обусловливающая аномальную дифференцировку остеобластов на ранней стадии процесса их созревания. В результате происходят нарушение минеральной композиции кости и формирование дефектных кристаллов гидроксилапатита, вследствие чего развивается истонченная и деформированная кость, не способная переносить физиологическую нагрузку. Кроме аномалий скелета, данная мутация играет большую роль в функционировании иммунной системы.

В течение последних лет обнаружено свыше полутора десятков новых генов, мутации в которых ответственны за развитие несовершенного остеогенеза[3] [3, 10]. К ним относят следующие гены:

- BMP1 – обеспечивает синтез и дифференцировку остеобластов;
- CREB3L1, цАМФ – ответственный элемент, регулирует образование проколлагена I типа;
- FKBP10 – в роли шаперона принимает участие в формировании тройной спирали проколлагена I типа;
- P4HB – фермент внутриклеточного процессинга;

[1] Яхяева Г.Т. *Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2016. 24 с.
[2] Там же.
[3] Яхяева Г.Т. *Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2016. 24 с.

- WMT1 – белок сигнального пути, активатор остеобластов;
- PLOD2 – участвует в гидроксилировании лизиновых окончаний в волокнах коллагена;
- SEC24D – ответственен за отделение везикул от эндоплазматического ретикулума;
- SERPINF1 – многофункциональный белок – ингибитор ангиогенеза, кроме этого участвует в биологии костной ткани;
- SERPINH1 – играет роль в образовании тройной спирали коллагена;
- SP7 – играет роль в формировании остеобластов;
- SPARK (остеонектин) – регулирует пролиферацию и взаимодействие клеток и костного матрикса, участвует в импрегнации ионов кальция в гидроксиапатит;
- PLS3 – обеспечивает образование нитевидных актиновых пучков, необходим для поддержания прочности костной ткани;
- TMEM38B – обнаружен при летальных формах заболевания.

Все вновь обнаруженные мутации подчеркивают генетическую гетерогенность заболевания и его клинический полиморфизм, который обусловлен еще и разнообразием типов мутаций: делеции, инсерции, сплайсинговые и нонсенс-мутации, общее количество которых на сегодняшний день превышает 2 000 (*табл. 1*).

Несмотря на ощутимый прогресс в расшифровке молекулярно-генетических основ несовершенного остеогенеза, у клиницистов и генетиков сохраняются значительные затруднения в сопоставлении и интерпретации результатов ДНК-диагностики и клиники заболевания.

В 1979 г. австралийский врач D. Sillence разработал первую рабочую классификацию заболевания, в которой в соответствии с характерными клиническими симптомами и рентгенологическими данными выделены 4 основных типа несовершенного остеогенеза. На основании исследований F.H. Glorieux и F. Rauch она была дополнена: учитывая гистологические различия, в нее были включены V аутосомно-доминантный и VI, VII аутосомно-рецессивные типы заболевания[4] [11].

В связи с сохраняющимися ограничениями использования молекулярно-генетических методов верификации в реальной клинической практике, как правило, употребляется классификация D. Sillence, в соответствии с которой выделяют пациентов со следующими типами несовершенного остеогенеза: I – несовершенный остеогенез Лобштейна, поздний несовершенный остеогенез, II – врожденный несовершенный остеогенез, перинатально-летальный, синдром Вролика, III – прогрессивно-деформирующий и IV, занимающий промежуточное положение между I и III типами, – среднетяжелый – тяжелый тип (*табл. 2*) [4, 12–14].

Несовершенный остеогенез – заболевание с выраженным полиморфизмом клинической картины.

[4] Яхяева Г.Т. *Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М.; 2016. 24 с.

Таблица 1. Молекулярно-генетическая характеристика несовершенного остеогенеза
Table 1. Molecular genetic characteristics of osteogenesis imperfecta

Тип заболевания, OMIM	Ген, локализация	Первичный биохимический дефект	Наследование
IA, 166200 IB, 166240	COL1A1, 17q21.33, COL1A2, 7q22.3	Коллаген α_1-цепь, коллаген α_2-цепь	А–Д
II, 166210	COL1A1, 17q21.33, COL1A2, 7q22.3	Коллаген α_1-цепь, коллаген α_2-цепь	А–Д
III, 259420	COL1A1, 17q21.33, COL1A2, 7q22.3	Коллаген α_1-цепь, коллаген α_2-цепь	А–Д
IV, 166220	COL1A1, 17q21.33	Коллаген α_1-цепь	А–Д
V, 610967	IFITM5, 11p15.5	Интерферон-индуцированный трансмембранный белок-5	А–Д
VI, 613982	SERPINF1, 17p13.3	Серпин, ингибитор сериновых протеаз	А–Р
VII, 610682	CRTAP, 3p22.3	Хрящ-ассоциированный протеин, активатор пролил-3-гидроксилазы-1	А–Р
VIII, 610915	LEPRE1, 1p34.2	Лепрекан, активатор пролил-3-гидроксилазы-2	А–Р
IX, 259440	PPIB, 15q22.31	Пептидил-пропил-изомераза B, коллаген-модифицирующий белок	А–Р
X, 613848	SERPINH1,11q13.5	Ингибитор серпин пептидазы, коллаген-связывающий белок, коллигин-2	А–Р
XI, 610968	FKBP10, 17q21.2	FK506-связывающий белок, участвует в синтезе коллагена	А–Р
XII, 613849	SP7, 12q13.13	Транскрипционный фактор остеобластов	А–Р
XIII, 614856	BMP1, 8p21.3	Морфогенетический протеин кости-1	А–Р
XIV, 615066	TMEM38B, 9q31.1	Трехмерный внутриклеточный катион, канал 38B	А–Р
XV, 615220	WMT1, 12q13.12	Белок сигнального пути, активатор остеобластов	А–Р

● ***Таблица 2.*** Клиническая классификация несовершенного остеогенеза
● ***Table 2.*** Clinical classification of osteogenesis imperfecta

Тип	Клинические проявления
I	Прогрессирующая деформация и множественные переломы длинных трубчатых костей в дошкольном возрасте, голубые склеры, в 50% случаев – тугоухость. I-A – зубы без патологии, I-B – несовершенный дентиногенез
II	Многочисленные внутриутробные переломы и деформации костей скелета, голубая окраска склер, мембранозный череп, синдром дыхательных расстройств, смерть в перинатальном периоде. II-A – короткие широкие бедренные кости с неровными волнистыми контурами и костные мозоли на ребрах, напоминающие бусины. II-B – деформация бедренных костей, но изменения ребер в виде костных мозолей выражены в меньшей степени. II-C – трубчатые кости, истонченные, удлиненные, прямоугольной формы и с переломами различной степени выраженности, ребра тонкие и унизаны костными мозолями
III	Многократно повторяющиеся переломы длинных трубчатых костей, зачастую во время родов, с неуклонной деформацией скелета, треугольная форма лица, связанная с недоразвитием костей лицевого черепа, гипермобильность суставов, нарушение структуры хрящевой пластины роста, которое вызывает модификацию формы метафизов и эпифизов костей в виде попкорна, склеры имеют обычную окраску, слух не изменен, несовершенный дентиногенез
IV	Постепенно развивающиеся деформации костей, редкие переломы, склеры и слух без патологии. IV-A – нормальные зубы, IV-B – несовершенный дентиногенез.

Перинатально-летальный (II) тип характеризуется тяжелыми внутриутробными переломами и внутричерепными кровотечениями, которые вызывают гибель как в ante- и интранатальном, так и в неонатальном периодах.

В литературе встречаются сообщения о пренатальной ультразвуковой диагностике несовершенного остеогенеза II типа, однако ввиду редкости этой патологии в популяции достоверное установление окончательного диагноза для специалистов ультразвукового исследования (УЗИ) остается сложной задачей. Пренатальные признаки несовершенного остеогенеза отнюдь не всегда специфичны, во многих случаях эту патологию приходится дифференцировать с другими скелетными аномалиями и дисплазиями, проявляющимися деформацией, укорочением, нарушенной минерализацией костей и внутриутробными переломами. Верифицировать на УЗИ плода перечисленные отклонения со стороны костной системы возможно, как правило, не ранее 18-й недели беременности [15, 16].

Эхографические признаки патологии при несовершенном остеогенезе II типа отмечаются во всех отделах костной системы. Так, в длинных трубчатых костях в ходе исследования могут обнаруживаться укорочение, изогнутость, дугообразное искривление, переломы, очаговое утолщение в результате образования костной мозоли и признаки деминерализации. Наибольшие патологические изменения, как правило, определяются в бедренной кости, однако могут наблюдаться и в плечевых костях. Иногда вследствие выраженного укорочения конечностей их крайне трудно или даже невозможно измерить. На УЗИ плода может отмечаться снижение двигательной активности, обусловленное множественными нарушениями строения костной системы [15, 16].

Выраженное истончение костей черепа зачастую вызывает их деформацию под давлением ультразвукового датчика. При тяжелых формах заболевания наблюдаются волнистые контуры свода черепа, при этом он легко сдавливается. Многочисленные переломы ребер формируют колоколообразную или узкую форму грудной клетки, при этом показатели эхогенности позвоночника снижаются редко [15].

Представляем описание клинического случая несовершенного остеогенеза II типа (синдрома Вролика) у ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка К., родилась от первой беременности. Родители – русские по национальности, кровное родство исключают. Отец (31 год) соматически здоров, у матери (30 лет) – синдром поликистозных яичников, первичное бесплодие на протяжении двух лет, нодозный зоб, эутиреоз, хронический гастрит в стадии ремиссии, хронический тонзиллит. Беременность первая, наступила естественным путем. В первой половине беременности мать перенесла ОРВИ в 16 и 23 нед., генитальный герпес, микоплазмоз в 18 нед.

На сроке 28 нед. на УЗИ выявлены значительное укорочение длины трубчатых костей, уменьшение размеров грудной клетки, лопаток и ключиц; аномальный профиль плода: укорочение костной части спинки носа, гипоплазия нижней челюсти; подозрение на дефект межжелудочковой перегородки, сдвиг корня аорты вправо; гипоплазия легких, невыраженное маловодие.

На УЗИ плода в 36 нед. беременности повторно подтверждено существенное укорочение всех трубчатых костей, гипоплазия грудной клетки и лопаток, аномальный профиль плода: уменьшение длины костной части спинки носа, микрогнатия, гипотелоризм, длинный фильтр; тригоноцефалия. Осмотр сердца крайне затруднен, подозрение на дефект межжелудочковой перегородки, гидроперикард. Невыраженное многоводие.

Роды первые, срочные, в 40,5 нед., отмечались компенсированная плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Масса тела девочки при рождении составила 2 080 г, рост – 36 см, окружность груди 28 см, окружность головы – 30 см. Ребенок находился в крайне тяжелом состоянии, оценка по шкале Апгар составила 2 балла. При осмотре форма головы неправильная, кости черепа мягкие, податливые при пальпации, грудная клетка уменьшена в размерах и уплощена, выраженное укорочение костей верхних и нижних конечностей, бедра в положении отведения и наружной ротации, голени деформированы и ротированы внутрь, в физиологическое положение не выводятся, мышечный тонус резко снижен (*рис. 1, 2*).

Немедленно после рождения были осуществлены реанимационные мероприятия – начиная с родильного зала ИВЛ в режиме SIMV, катетеризация пупочной вены. На рентгенограмме органов грудной полости обнаружены снижение пневматизации легких, кардиомегалия.

На 4-е сутки жизни в анализах крови наблюдалось значительное снижение уровня гемоглобина до 94 г/л, вследствие чего проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы.

На УЗИ головного мозга отмечалось наличие паренхиматозного кровоизлияния в лобно-теменной области с правой стороны, признаки гипоксически-ишемических поражений в перивентрикулярных отделах, расширение левого бокового желудочка в результате внутрижелудочкового кровоизлияния, в районе сосудистых сплетений отмечается наличие субэпендимальных уплотнений.

На УЗИ сердца с допплеровским анализом выявлены гипоплазия левых отделов, восходящей части, дуги и нисходящей части грудного отдела аорты, открытое овальное окно 2,9 мм, открытый артериальный проток 4 мм, увеличение мышечной массы всех отделов сердца, межжелудочковой перегородки, умеренная недостаточность трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии.

Краниограмма: в лобной и теменной областях кости черепа определяются в виде островков тонкой костной пластины.

В возрасте 9 дней ребенок переведен в реанимационное отделение краевой детской клинической больницы г. Ставрополя в крайне тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, нарушением кровообращения, метаболическими нарушениями, синдромом угнетения и интоксикацией. Вес за 9 дней увеличился на 266 г, параметры роста, окружности головы, окружности грудной клетки остались прежними.

Данные объективного осмотра ребенка: уровень сознания – оглушение, арефлексия, адинамия. Самостоятельное дыхание отсутствует, вследствие чего ребенок находится на ИВЛ. Зрачки: D = S, фотореакция положительная. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком, наблюдается акроцианоз. Подкожно-жировой слой развит слабо, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Отмечается общая пастозность, отеков нет. Голова аномальной формы, сужена в височных областях, расширена в затылочной части, родничок размерами 4,5 х 4,5 см, не напряженный, при пальпации черепные кости мягкие, податливые, шея короткая, грудная клетка гипоплазированная. Верхние и нижние конечности резко укорочены, бедра широко разведены, голени ротированы внутрь, деформированы, мышечный тонус снижен. Аускультативно: дыхание ослабленное, проводится во все отделы легких, выслушиваются проводные хрипы. Из интубационной трубки выделяется мокрота слизистого характера. При аускультации тоны сердца ритмичные, приглушенные, учащенные, в области первой и пятой точек определяется непродолжительный систолический

● ***Рисунок 1.*** Общий вид девочки с несовершенным остеогенезом II типа
● ***Figure 1.*** General appearance of the girl with type II osteogenesis imperfecta

Диспропорциональное телосложение – макроцефалия, короткая шея, гипоплазия грудной клетки, резкое укорочение и искривление конечностей; мраморность кожных покровов, выраженный акроцианоз, дополнительные кожные складки в области конечностей и шеи; генерализованная мышечная гипотония; широкие кисти с короткими, конусовидными и искривленными за счет переломов пальцами, стопы короткие с коротким и широким первым пальцем

● ***Рисунок 2.*** Лицо девочки с несовершенным остеогенезом II типа
● ***Figure 2.*** The face of the girl with type II osteogenesis imperfecta

Голубые склеры, экзофтальм, периорбитальный отек тканей, высокий лоб с низким ростом волос

шум, за пределы кардиальной области не проводится. На бедренной артерии пульс не изменен.

Живот мягкий, на пальпацию не реагирует, не вздут, перистальтика сохранена. Печень выдается на 3,0 см из-под края реберной дуги, селезенка – на 2,5 см. При активной декомпрессии желудка отделяемого нет. Кормление осуществляется посредством назогастрального зонда смесью в объеме 20 мл. Стул желтовато-зеленого цвета, самостоятельный. Мочеиспускание по уретральному катетеру.

Содержание прокальцитонина и паратгормона в крови находится в границах нормы.

При бактериологическом исследовании мокроты установлен рост *Klebsiella pneumonia*.

Цитогенетическое исследование: 46, XX (женский кариотип, норма).

Эхография головного мозга: выраженные перивентрикулярные отеки с признаками неоднородности. Начальная дилатация желудочковой системы головного мозга.

Рентгенография скелета: наблюдаются многочисленные костные травматические изменения скелета в стадии консолидации. Rg-признаки множественных переломов длинных трубчатых костей верхних конечностей с обеих сторон, а также ребер, без смещения костных отломков. Rg-признаки перелома правой бедренной кости со смещением костных отломков на ширину кортикального слоя под углом 32°, левой бедренной кости со смещением на ширину кортикального слоя без выраженного углового смещения. Rg-признаки перелома костей правой голени с угловой деформацией (угол 65°), левой голени с деформацией 79°. В области обеих кистей множественные переломы фаланг пальцев (*рис. 3, 4*).

Рентгенография органов грудной полости: признаки интерстициального-отечного синдрома, кардиомегалии. Тень средостения не смещена, диафрагма четкая, ровная.

КТ головного мозга: деформация и остеопороз костей черепа. Признаки тяжелого гипоксически-ишемически-геморрагического поражения головного мозга с паренхиматозным кровоизлиянием в теменную область с правой стороны с присутствием гигромы в теменно-затылочной области слева.

Ребенок обследован кардиологом, в результате чего выявлены: врожденный порок сердца – гипоплазия левых отделов сердца, открытый артериальный проток (до 3,0 мм), недостаточность кровообращения 2А, функциональный класс III. Результат обследования неврологом: синдром угнетения, гигрома в теменно-затылочной области с левой стороны, тяжелое гипоксически-ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы с паренхиматозным кровоизлиянием в теменную зону справа. Осмотр окулистом: подозрение на частичную атрофию зрительного нерва обоих глаз. Травматолог-ортопед обнаружил у девочки в области костей плеча, предплечья и голени признаки консолидирующих переломов, выраженную деформацию конечностей.

Рисунок 3. Рентгенограмма черепа девочки с несовершенным остеогенезом II типа

Figure 3. Cranial X-ray of the girl with type II osteogenesis imperfecta

Лицевая часть гипоплазирована, швы черепа расширены, кости черепа в виде островков тонкой костной пластины в лобной и теменной областях, множественные вставочные (вормиевы) кости

Рисунок 4. Рентгенограмма ребенка с несовершенным остеогенезом II типа

Figure 4. X-ray diagram of the girl with type II osteogenesis imperfecta

Плечевые кости и кости предплечья деформированы по типу «гармошки» с множественными консолидированными переломами и широкопетлистой перестройкой балочной структуры, бедренные кости также характерно деформированы в виде дуги с формированием на вершинах зон Лоозера, в средней трети обеих бедренных костей определяются консолидированные переломы с формированием гиперпластических костных мозолей; гипоплазия грудной клетки, множественные деструктивно-склеротические изменения в ребрах, ключицах, лопатках.

С целью достоверной верификации диагноза на базе лаборатории молекулярной патологии «Геномед» пациентке была проведена ДНК-диагностика по панели «Заболевания соединительной ткани», предназначенной для анализа 494 генов, ассоциированных с наследственными соединительнотканными дисплазиями. Методом параллельного секвенирования в 29-м экзоне гена COL1A1 была выявлена мутация c. 1966G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислот глицина на серин в 656-й позиции, ранее не описанная в доступной литературе.

В возрасте 2 мес. девочка была переведена в городскую детскую клиническую больницу имени Г.К. Филиппского г. Ставрополя. Состояние по-прежнему оставалось крайне тяжелым, пребывала в сознании, на осмотр реагировала страдальческой гримасой, характерна выраженная гиподинамия. Зрачки широкие, D = S, фотореакция отсутствует. Кожные покровы бледные, с мраморностью, резкий периоральный и дистальный акроцианоз. Видимые слизистые оболочки бледные, характерно голубое прокрашивание склер. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно, тургор тканей снижен, отеки не определяются, однако наблюдалась пастозность лица, верхних и нижних конечностей. Голова имеет неправильную форму, большой родничок ненапряженный, размером 4,5 х 4,5 см. Над легкими дыхание аппаратное, над всей поверхностью выслушиваются обильные влажные и сухие хрипы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, во всех точках отмечается наличие грубого систолического шума. Гемодинамика стабильная. ЧСС – 146 в мин, АД – 80/35 мм рт. ст. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует, перистальтика сохранена. Энтеральное питание усваивается. Стул и диурез не нарушены.

К патогномоничным для несовершенного остеогенеза II типа особенностям фенотипа у пациентки также можно отнести аномальную конфигурацию черепа с уплощенными височными областями, выдающимися теменными и лобными буграми, расхождением костей черепа по сагиттальному и венечному швам, крупными размерами большого родничка. Пальпаторно кости черепа мягкие, податливые. Лоб высокий с низким ростом волос. Определяются периорбитальный отек тканей, экзофтальм, короткая и уплощенная спинка носа, носовые ходы смотрят вперед, полные щеки, фильтр короткий, умеренная микростомия, макроглоссия, значительная микрогения, острый раздвоенный подбородок, мягкие, низко расположенные ушные раковины, укороченная шея с избытком кожи, узкая и короткая грудная клетка, сосковый гипертелоризм.

В возрасте 2 мес. 22 дней общее состояние девочки внезапно ухудшилось, зарегистрирована остановка сердечной деятельности. В результате успешно проведенных реанимационных мероприятий сердечный ритм восстановлен, тоны сердца ритмичные, приглушены, пульс на лучевой артерии удовлетворительного наполнения, ЧСС 100 в мин.

В возрасте 2 мес. 25 дней вновь зарегистрирована остановка сердечной деятельности. Состояние клинической смерти. По заявлению родителей ребенка вскрытие не было проведено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что бóльшая часть пациентов с наиболее прогностически неблагоприятным II типом несовершенного остеогенеза, как правило, погибает внутриутробно, приведенный случай наблюдения девочки с типичными клиническими и рентгенологическими признаками заболевания в течение почти 3 мес. постнатального периода является крайне редким и весьма показательным.

Дополнительную важность описанному наблюдению придает выявление методом параллельного секвенирования ранее не описанной в литературе мутации c. 1966G>A в гетерозиготном состоянии в 29-м экзоне гена COL1A1.

Клинически здоровым родителям, имеющим ребенка с этим достаточно редким и чаще всего летальным заболеванием, в случае планирования следующей беременности необходимо проводить медико-генетическое консультирование.

Поступила / Received 05.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2021
Принята в печать / Accepted 18.07.2021

Список литературы

1. Яхяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В. Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: результаты аудита федерального регистра. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(1):44–48. https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1514.
2. Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis Imperfecta: Epidemiology and Pathophysiology. *Curr Osteopor Reports.* 2007;5(3):91–97. https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z.
3. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *Am J Med Genet.* 2014;164A(6):1470–1481. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545.
4. Джонс К.Л. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник.* М.: Практика; 2011. 1022 с.
5. Kim H.K.W. Metabolic and endocrine bone diseases. In: Herring J.A. (ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children.* 5th ed. Saunders; 2014, pp. 582–642.
6. Щеплягина Л.А., Полякова Е.Ю., Белова Н.А. Несовершенный остеогенез: известные и неизвестные факты. *Лечение и профилактика.* 2017;(1):5–11. Режим доступа: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/osteogenesis_imperfecta_in_children_known_and_unknown_facts.
7. Land C., Rauch F., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Glorieux F.H. Effect of Intravenous Pamidronate Therapy on Functional Abilities and Level of Ambulation in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr.* 2006;148(4):456–460. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.041.
8. Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы несовершенного остеогенеза. *Медицинская генетика.* 2013;12(6):15–23. Режим доступа: https://www.medgen-journal.ru/jour/issue/viewIssue/6/6.
9. Palomo T., Glorieux F.H., Schoenau E., Rauch F. Body Composition in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatrics.* 2016;169:232–237. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.058.

10. Marini J.C. Osteogenesis Imperfecta. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., Geme J.W., Schor N., Behrman R.E. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21st ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 2437–2440. Available at: https://www.us.elsevierhealth.com/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set-9780323529501.html.
11. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet.* 2004;363(9418): 1377–1385. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0.
12. Кадашева А.Б., Черекаев В.А., Арутюнов Н.В., Галкин М.В. Редкое наблюдение гиперостотического поражения черепа при несовершенном остеогенезе. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2010;(2):24–29. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=15164216.
13. Поворознюк В.В., Гречанина Е.Я., Балацкая Н.И., Вайда В.М. Несовершенный остеогенез: патогенез, классификация, клиническая картина, лечение. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2009;(4):110–117. https://doi.org/10.15674/0030-598720094110-117.
14. Harrington J., Sochett E., Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr Clin North Amer.* 2014;61(6):1243–1257. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.010.
15. Шелестова М.Л., Стыгар А.М., Гус А.И., Холин А.М. Антенатальная ультразвуковая диагностика несовершенного остеогенеза II типа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2013;(4):66–73. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2013_4_66.
16. Медведев М.В. *Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз.* 4-е изд. М.: Реал Тайм; 2016. 640 с.

References

1. Yakhyayeva G.T., Namazova-Baranova L.S., Margiyeva T.V., Chumakova O.V. Osteogenesis Imperfecta in Children in the Russian Federation: Results of the Federal Registry Audit. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2016;13(1):44–48. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1514.
2. Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis Imperfecta: Epidemiology and Pathophysiology. *Curr Osteopor Reports*. 2007;5(3):91–97. https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z.
3. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *Am J Med Genet*. 2014;164A(6):1470–1481. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545.
4. Jones K.L. *David Smith's Hereditary Syndromes: A Reference Atlas.* Moscow: Praktika; 2011. 1022 p. (In Russ.).
5. Kim H.K.W. Metabolic and endocrine bone diseases. In: Herring J.A. (ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children.* 5th ed. Saunders; 2014, pp. 582–642.
6. Shcheplyagina L.A., Polyakova E.Yu., Belova N.A. The Imperfect Osteogenesis in Children: the Well-Known and Unknown Factors. *Lecheniye i profilaktika = Treatment and Prevention.* 2017;(1):5–11. (In Russ.) Available at: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/osteogenesis_imperfecta_in_children_known_and_unknown_facts/.
7. Land C., Rauch F., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Glorieux F.H. Effect of Intravenous Pamidronate Therapy on Functional Abilities and Level of Ambulation in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr*. 2006;148(4):456–460. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.041.
8. Nadyrshina D.D., Khusainova R.I., Khusnutdinova E.K. Molecular Genetic Basis of Osteogenesis Imperfecta. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2013;12(6):15–23. (In Russ.) Available at: https://www.medgen-journal.ru/jour/issue/viewIssue/6/6.
9. Palomo T., Glorieux F.H., Schoenau E., Rauch F. Body Composition in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatrics*. 2016;169:232–237. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.058.
10. Marini J.C. Osteogenesis Imperfecta. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., Geme J.W., Schor N., Behrman R.E. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21st ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011, pp. 2437–2440. Available at: https://www.us.elsevierhealth.com/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set-9780323529501.html.
11. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418): 1377–1385. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0.
12. Kadasheva A.B., Cherekaev V.A., Arutyunov N.V., Galkin M.V. Rare Observation of Hyperostotic Cranial Lesions in Osteogenesis Imperfecta. *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2010;(2):24–29. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=15164216.
13. Povoroznyuk V.V., Grechanina E.Ya., Balatskaya N.I., Vaida V.M. Osteogenesis Imperfecta: Pathogenesis, Classification, Clinical Picture, Treatment. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye = Orthopedics, Traumatology and Prosthetics.* 2009;(4):110–117. (In Russ.) https://doi.org/10.15674/0030-598720094110-117.
14. Harrington J., Sochett E., Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr Clin North Amer*. 2014;61(6):1243–1257. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.010.
15. Shelestova M.L., Stygar A.M., Gus A.I., Kholin A.M. Antenatal Ultrasound Diagnostics of Osteogenesis Imperfecta Type II. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2013;(4):66–73. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2013_4_66.
16. Medvedev M.V. *Prenatal Echography: Differential Diagnosis and Prognosis.* 4th ed. Moscow: Real Time; 2016. 640 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; https://orcid.org/0000-0001-7248-1614; klimov_leo@mail.ru

Вдовина Татьяна Михайловна, к.м.н., врач-генетик Центра планирования семьи и репродукции, Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Ленина, д. 304; https://orcid.org/0000-0002-0355-3116; vdovina.71.71@mail.ru

Печёнкина Виктория Александровна, клинический ординатор, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; https://orcid.org/0000-0003-4747-9568; sorokina-vika@yandex.ru

Железнякова Татьяна Викторовна, заведующая отделением реанимации новорожденных, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44; https://orcid.org/0000-0002-7594-3498; mars19501970@list.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-педиатр, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-2056-153X; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; врач-гастроэнтеролог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8; https://orcid.org/0000-0002-0731-7153; vichkak@mail.ru

Кастарнов Андрей Викторович, заведующий отделением лучевой диагностики, Пятигорская городская клиническая больница № 2; 357538, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, ул. Адмиральского, д. 6; https://orcid.org/0000-0001-7195-3202; ctgb2pyatigorsk@gmail.com

Шмалько Дарина Анатольевна, врач-генетик, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44; https://orcid.org/0000-0002-8536-2793; darina.shmalko@yandex.ru

Цуцаев Руслан Олегович, клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; https://orcid.org/0000-0003-0860-5680; r.cucaev@yandex.ru

Быков Юрий Витальевич, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-реаниматолог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; https://orcid.org/0000-0003-4705-3823; yubykov@gmail.com

Information about the authors:

Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7248-1614; klimov_leo@mail.ru

Tatyana M. Vdovina, Cand. Sci. (Med.), Geneticist, Center for Family Planning and Reproduction, Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center; 304, Lenin St., Stavropol, 355017, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0355-3116; vdovina.71.71@mail.ru

Viktoria A. Pechenkina, Clinical Resident, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4747-9568; sorokina-vika@yandex.ru

Tatiana V. Zhelezniakova, Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7594-3498; mars19501970@list.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4200-4598; zakharova-rmapo@yandex.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2056-153X; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; Gastroenterologist, SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St. Petersburg, 191186, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0731-7153; vichkak@mail.ru

Andrey V. Kastarnov, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Pyatigorsk City Clinical Hospital No. 2; 6, Admiralskiy St., Stavropol Region, Pyatigorsk, 357538, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7195-3202; ctgb2pyatigorsk@gmail.com

Darina A. Shmalko, Geneticist, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8536-2793; darina.shmalko@yandex.ru

Ruslan O. Tsutsaev, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0860-5680; r.cucaev@yandex.ru

Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Resuscitator, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4705-3823; yubykov@gmail.com