



УДК 616-007-053.1

**Н.М. МАРЫЧЕВА<sup>1</sup>, Н.А. ЖУЧЕНКО<sup>1</sup>, М.М. КОСТИК<sup>2</sup>, А.А. БЕМЕ<sup>1</sup>, Ю.Ю. КОТАЛЕВСКАЯ<sup>3</sup>, Н.В. ЖУРКОВА<sup>4</sup>, А.Ю. АСАНОВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>3</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

<sup>4</sup>Научный центр здоровья детей, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

## Сравнительный анализ клинических проявлений семейных и спорадических случаев несовершенного остеогенеза I типа

**Марычева Наталия Михайловна** — аспирант кафедры медицинской генетики, тел. +7-985-142-44-72, e-mail: maricheva.n@gmail.com

**Жученко Наталья Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики, тел. +7-903-572-19-10, e-mail: zhychenko64@mail.ru

**Костик Михаил Михайлович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, тел. +7-905-278-01-74, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

**Беме Анна Александровна** — аспирант кафедры медицинской генетики, тел. +7-917-575-59-45, e-mail: bubukun@mail.ru

**Коталевская Юлия Юрьевна** — кандидат медицинских наук, врач-генетик медико-генетической лаборатории, тел. +7-915-167-35-83, e-mail: kotalevskaya@mail.ru

**Журкова Наталья Вячеславовна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, тел. (499) 134-14-45, e-mail: n1972z@yandex.ru

**Асанов Алий Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики, тел. +7-916-196-15-98, e-mail: aliy@rambler.ru

*Статья посвящена сравнительному анализу семейных и спорадических случаев несовершенного остеогенеза I типа на выборке из 35 пациентов. В результате сопоставления клинических симптомов и признаков, а также некоторых клинико-лабораторных данных не было выявлено существенных различий между семейными и спорадическими случаями несовершенного остеогенеза ни по общей клинико-лабораторной картине, ни по спектру основных симптомов заболевания. В то же время различия в частотных характеристиках некоторых клинически значимых симптомов (время манифестации заболевания, частота деформаций нижних конечностей и изменение роста) могут рассматриваться в качестве одного из возможных факторов оценки тяжести несовершенного остеогенеза.*

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, семейные случаи, спорадические случаи, клинический полиморфизм.

**N.M. MARYCHEVA<sup>1</sup>, N.A. ZHUCHENKO<sup>1</sup>, M.M. KOSTIK<sup>2</sup>, A.A. BEME<sup>1</sup>, Yu.Yu. KOTALEVSKAYA<sup>3</sup>, N.V. ZHURKOVA<sup>4</sup>, A.Yu. ASANOV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, Russian Federation, 119048

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya St., 2, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>3</sup>Moscow scientific and research clinical institute named after M.F. Vladimirskiy, 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation, 129110

<sup>4</sup>Scientific Centre of Children Health, 2 Lomonosovsky avenue, bld.1, Moscow, Russian Federation, 119991

# Comparative analysis of clinical signs of family and sporadic cases of osteogenesis imperfecta type I

**Marycheva N.M.** — postgraduate student of the Department of Medical Genetics, tel. +7-985-142-44-72, e-mail: maricheva.n@gmail.com

**Zhuchenko N.A.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Medical Genetics, tel. +7-903-572-19-10, e-mail: zhychenko64@mail.ru

**Kostik M.M.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, tel. +7-905-278-01-74, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

**Beme A.A.** — postgraduate student of the Department of Medical Genetics, tel. +7-917-575-59-45, e-mail: bubukun@mail.ru

**Kotalevskaya Yu.Yu.** — Cand. Med. Sc., clinical geneticist of medicogenetic laboratory, tel. +7-915-167-35-83, e-mail: kotalevskaya@mail.ru

**Zhurkova N.V.** — Cand. Med. Sc., senior associate, tel. (499) 134-14-45, e-mail: n1972z@yandex.ru

**Asanov A.Yu.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Medical Genetics, tel. +7-916-196-15-98, e-mail: ali@rambler.ru

*The article describes a comparative analysis of family and sporadic cases of osteogenesis imperfect type I in a sample of 35 patients. A comparative analysis of the clinical signs and symptoms, as well as some clinical and laboratory data, showed no significant differences between family and sporadic cases of osteogenesis imperfecta neither in general clinical presentation nor in the symptoms variety. At the same time, the differences in the frequency characteristics of some clinically significant symptoms (time of onset, frequency of deformities of the lower extremities and altered height) can be considered as one of the possible factors of assessing the severity of osteogenesis imperfecta.*

**Key words:** *osteogenesis imperfecta, family cases, sporadic cases, clinical polymorphism.*

Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний, объединенную в общую нозологическую группу по ведущему признаку — повышенной ломкости костей [1-5]. Полагают, что широкое разнообразие клинических проявлений НО обусловлено, главным образом, специфичностью генетического дефекта, связанного с одним из типов заболевания. Вместе с тем очевидно, что особенности генетической конституции конкретного человека и различные паратипические факторы вносят определенный вклад в формирование клинического полиморфизма заболевания даже в рамках конкретного типа НО [2, 6].

**Цель работы** — проведение сравнительного сопоставления и анализ клинико-лабораторных показателей и инструментальных характеристик семейных и спорадических случаев НО I типа.

**Материалы** для проведения сравнительного анализа особенностей клинической картины заболевания получены при обследовании 35 больных (10 мужского и 25 женского пола) из клиник Москвы и Санкт-Петербурга. Диагноз НО I типа у 12 больных, отнесенных к спорадическим случаям заболевания, поставлен на основании результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования и отсутствия схожих по клиническим проявлениям заболеваний в нескольких поколениях родословной; глубина генеалогического поиска в среднем составила 3-4 поколения. К семейным случаям отнесены 23 больных, у которых в родословной отмечены повторные случаи заболевания. Диагноз НО I типа у 5 индивидов, отнесенных к семейным случаям (две семьи), подтвержден результатами прямого секвенирования гена  $\alpha 1$  цепи коллагена I типа (COL1A1).

Клинические данные включали: жалобы пациента, семейный анамнез с составлением родословной, анамнез болезни и подробное описание фенотипа. Помимо пробанда были тщательно обследованы

доступные для врачебного контроля родственники больного, что позволяло подтвердить наследственную природу обнаруженной патологии. Для формирования полного описания фенотипа пациента использовались заключения узких специалистов: ортопеда, кардиолога, окулиста, стоматолога, сурдолога и др. Из инструментальных методов исследования наиболее важными методами были: рентгенография, магнитно-резонансная томография позвоночника, показатели денситометрии для выявления остеопороза и как показатель динамики патологического процесса. Комплексная оценка включала также данные о состоянии внутренних органов или систем: эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек и др. методы, подтверждающие соматическую патологию.

Оценка полученных данных была проведена по единой диагностической программе, что позволило разработать стандартизованную анкету, включавшую структурированные элементы, в том числе по системам и органам.

## Результаты исследования

Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли больные со спорадическими случаями заболеванием (первый и единственный случай в родословной) — 28,6%; вторая группа представлена пациентами семейных случаев (71,4%). Фенотипические (клинические симптомы и признаки, а также некоторые клинико-лабораторные данные пациентов) представлены в таблице.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о чрезвычайном разнообразии клинических проявлений НО, проявляющихся как скелетными, так и внескелетными симптомами. К наиболее частым проявлениям заболевания можно отнести повышенную ломкость костей, которая встречается у всех обследуемых пациентов и другие скелетно-суставные аномалии, устойчивая голубая окраска склер.



**Таблица.**  
**Особенности фенотипов и результаты инструментальных исследований двух групп пациентов с НО**

Фенотипический признак	1-я группа пациентов (спорадические случаи)	2-я группа пациентов (семейные случаи)
<b>Костно-суставная система</b>		
Ломкость костей	100%	100%
Килевидная деформация грудной клетки	20%	4%
Воронкообразная деформация грудной клетки	20%	24%
Сколиотическая деформация позвоночника	60%	96%
Кифоз и кифосколиоз	10%	16%
Деформация нижних конечностей	70%	16%
Гипермобильность суставов	50%	40%
Вывихи, подвывихи более чем в 1 суставе или повторяющиеся в одном суставе	40%	16%
Плоскостопие	90%	92%
<b>Челюстно-лицевые признаки</b>		
Нарушения дентиногенеза	60%	36%
<b>Кожные, мышечные проявления</b>		
Голубые склеры	70%	92%
Повышенная растяжимость кожи (более 3 см)	-	24%
Тонкая легкоранимая кожа	10%	-
Келоидные рубцы	-	4%
Мышечная гипотония и/или гипотрофия	40%	12%
Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи	10%	20%
<b>Дополнительные клинические признаки</b>		
Врожденная гипотрофия	40%	24%
Время манифестации		
— с рождения и до 1 года	40%	24%
— с 1 года до 5 лет	30%	60%
— с 5 лет и старше	30%	16%
Низкий рост (на момент осмотра)	50%	28%
Пролапс митрального клапана	-	8%
Другие малые аномалии сердца	20%	12%
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	10%	28%
Птоз органов	20%	4%
Миопия	10%	12%
Астигматизм	10%	24%
Отосклероз, снижение слуха	-	28%
Остеопороз (по данным денситометрии)	80%	40%



Вместе с тем сравнение фенотипических проявлений в группах больных выявило различия в частотных характеристиках ряда симптомов и признаков.

Переломы костей встречаются у всех больных и являются патогномоничным симптомом заболевания. Однако при оценке времени манифестации заболевания более раннее начало (с рождения до года жизни) характерно для первой группы больных и составило 40% в сравнении с временем начала заболевания во второй группе (24%).

Обращает внимание высокая частота деформаций нижних конечностей (70%) в первой группе пациентов в сравнении с частотой, полученной для больных второй группы (16%). Несмотря на то, что в обеих группах отмечены и другие случаи вовлечения костно-суставной системы (сколиоз, кифоз, килевидная или бочкообразная грудная клетка, саблевидные деформации длинных трубчатых костей), их частотные характеристики отличают клиническую картину спорадических и семейных случаев заболевания.

По данным литературы, почти у всех пациентов с НО наблюдается изменение роста — больные ниже своих здоровых ровесников. Однако в настоящем исследовании этот признак встречается чаще у пациентов первой группы (спорадические случаи, 50%), чем второй (семейные случаи, 28%).

Аномалии дентина (опалесцирующие, «янтарные» зубы), разрушенные полости пульпы, и суженные коронарно-корешковые стыки рассматривается в качестве отличительных генетических признаков НО [2, 7, 8]. В нашем исследовании нарушения дентиногенеза зарегистрировано в 60% случаев в первой и в 36% во второй группе соответственно.

Снижение слуха при НО прогрессирует в течение жизни и клинически, по данным Paterson et al. (2001), проявляется во второй-четвертой декадах жизни [9]. У детей с НО только 5% имеют снижение слуха на 20 дБ [10]. В исследованиях семейных случаев НО потеря слуха встречается от 37 до 64% случаев, также отмечается варьирующая степень проявления этого признака. В нашем исследовании отосклероз/снижение слуха встречается только во второй группе, т.е. среди семейных случаев заболевания (28%).

Висцеральные нарушения (сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы и др.) зарегистрированы в обеих группах: несколько чаще в первой группе встречаются мышечная гипотония, птоз органов, а во второй группе — варикозная болезнь вен, астигматизм. Анализ клинико-лабораторных данных (показатели денситометрии), отражающие наличие остеопороза, также выявил разную частоту в группах сравнения. Так, остеопороз выявлен у 80% пациентов первой группы и у 40% пациентов второй группы.

Таким образом, проведенное исследование не выявило существенных различий ни по общей клинико-лабораторной картине, ни по спектру основных симптомов заболевания между семейными и спорадическими случаями НО. Вместе с тем различия в частотных характеристиках некоторых клинически значимых симптомов между семейными и спорадическими случаями заболевания могут рассматриваться в качестве одного из возможных факторов оценки тяжести НО — проблема, остающаяся практически неразработанной до последнего времени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Byers P.H. Osteogenesis imperfecta. In: Royce PM, Steinmann B, eds. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. — New York. — Wiley-Liss. — 1992. — P. 317-350.
2. Ben Amor I, Mouna, Glorieux Francis H., Rauch Frank. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta // Journal of Osteoporosis. — 2011. — P. 9.
3. Pollitt R., McMahon R., Nunn J., Bamford R., Affif A., Bishop N., Dalton A. Mutation analysis of COL1A1 and COL1A2 in patients diagnosed with osteogenesis imperfecta type I-IV // Human Mutation Mutation. — 2006. — Vol. 27 (7). — P. 716.
4. Кадурина Т.И. Принципы клинической диагностики наследственных коллагенопатий. — СПб: СПбМАПО, 1999. — 24 с.
5. Надыршина Д.Д. Эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование несовершенного остеогенеза: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Уфа, 2011.

6. Willing M.C., Deschenes S.P., Scott D.A., Byers P.H., Slayton R.L., Pitts S.H. et al. Osteogenesis imperfecta type I: molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles // Am J Hum Genet. — 1994. — Vol. 55. — P. 638-647.
7. Rios D., Vieira A.L., Tenuta L.M., Machado M.A. Osteogenesis imperfect and dentinogenesis imperfect: Associated disorder. Quintessence Int. — 2005. — Vol. 36. — P. 695-701.
8. Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfect // Journal of Medical Genetics. — 1979. — Vol. 16. — P. 101-116.
9. Paterson C.R., Monk E.A., McAllion S.J. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? // J. Laryngol. Otol. — 2001. — Vol. 115. — P. 280-282.
10. Kuurila K., Grénman R., Johansson R., Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta // Eur. J. Pediatr. — 2000. — Vol. 159. — P. 515-519.

## ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848