



УДК 616.71-007.235-036.1-079-08-053.31
DOI 10.24144/1998-6475.2023.60.41-46

НЕДОСКОНАЛИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-НЕОНАТОЛОГА (ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Колюбакіна Л. В.¹, Крецу Н. М.¹, Ластівка І. В.², Козьма О. М.³, Унгурян М. Д.³

Буковинський державний медичний університет, ¹кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб; ²кафедра педіатрії та медичної генетики; ³ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці

Резюме. Вступ. Недосконалий остеогенез – це група спадкових захворювань сполучної тканини, які характеризуються дефектом синтезу або структури колагену I типу, що спричиняє підвищену ламкість кісток.

Мета дослідження. На прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання лікарів-педіатрів та неонатологів щодо клініко-параклінічних особливостей перебігу недосконалого остеогенезу з маніфестацією в неонатальному віці.

Матеріали та методи. У статті наведено клінічний випадок щодо клініко-параклінічних та молекулярно-генетичних особливостей перебігу незавершеного остеогенезу II типу.

Результати досліджень. За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену COL1A1, а саме патогенний варіант c.2533G>A (p.Gly845Arg) у гетерозиготному стані, що підтвердило діагноз незавершеного остеогенезу.

Висновки. Представлений клінічний випадок недосконалого остеогенезу демонструє необхідність міждисциплінарного підходу в діагностиці та лікуванні. Вирішальним у постановці остаточного діагнозу все ж залишається медико-генетичне обстеження.

Ключові слова: незавершений остеогенез, новонароджений, молекулярно-генетичне дослідження.

Osteogenesis imperfect in the practice of a neonatologist (own clinical case)

Kolyubakina L.V., Kretsu N.M., Lastivka I.V., Kozma O.M., Unhurian M.D.

Abstract. Introduction. Osteogenesis imperfecta is a group of hereditary connective tissue diseases characterized by a defect in the synthesis or structure of type I collagen, which causes increased bone fragility.

The aim: Using the example of a clinical case from one's own practice, to expand the knowledge of pediatricians and neonatologists regarding the clinical and paraclinical features of the course of osteogenesis imperfecta with manifestation in the neonatal age.

Materials and methods: The article presents clinical-paraclinical and molecular-genetic features of the course of osteogenesis imperfecta II type.

Research results. According to the results of the conducted molecular genetic research, a mutation of the COL1A1 gene, namely the pathogenic variant c.2533G > A (p.Gly845Arg) was found in a heterozygous state, which confirmed the diagnosis of incomplete osteogenesis.

Conclusion. The presented clinical case of osteogenesis imperfecta demonstrates the need for an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment. The medical and genetic examination remains decisive in making the final diagnosis.

Key words: osteogenesis imperfecta, newborn, molecular genetic testing.

Вступ

Недосконалий остеогенез (НО, недосконале кісткоутворення, osteogenesis imperfecta, хвороба «кришталеві людини») відноситься до груп рідкісних фенотипово та генетично гетерогенних спадкових дисплазій сполуч-

ної тканини та скелету, яке проявляється підвищеною ламкістю кісток, деформацією скелету, низькорослістю, блакитними склерами, прогресуючим зниженням слуху та аномалією дентину [1, 2]. НО з однаковою частотою трапляється серед дівчат і хлопчиків та пред-



ставників різноманітних рас [3]. Частота захворювання достименно невідома, проте, за даними різних авторів, захворюваність становить приблизно 1 випадок на 10 000-25 000 живонароджених [4].

Унаслідок упровадження в клінічну практику нових генетичних методів дослідження виявлено більше 1500 мутацій, які внесені до бази даних варіабельності НО [5]. На сьогоднішній день відомо, що у 85–90% випадків НО обумовлені автосомно-домінантними мутаціями, хоча можливі й спонтанні мутації, які виникають у генах COL1A1 та/ або COL1A2. Це призводить до кількісних і якісних змін колагену 1-го типу, який є головним компонентом матриксу кістки, зв'язок та шкіри. При цьому відзначається або дефект первинної структури білка, або його недостатнє вироблення. Решта 10–15 % захворювань обумовлені мутаціями в генах білків, які приймають участь у біосинтезі молекули колагену. За наявності таких мутацій клітини виробляють суміш нормального та аномального колагену, внаслідок чого фенотип захворювання варіює від легко до несприятливого перебігу [6].

На підставі клінічних та рентгенологічних даних у 1976 році запропоновано класифікацію НО [7], яка охопила чотири типи захворювання, які на даний момент найчастіше трапляються в клінічній практиці. I-й тип – легка форма, яка характеризується блакитними склерами, частими переломами та порушенням слуху. II тип – перинатально-летальний, який є найбільш важким, із різними деформаціями кісткової тканини, множинними переломами, які можуть виникати ще внутрішньоутробно, та летальними наслідками, у зв'язку з розвитком дихальної недостатності. Для III типу характерна прогресуюча деформуюча форма з частими переломами впродовж життя, грубими дифузними деформаціями кісток та розвитком сколіозу. IV тип перебігає з частими переломами, притаманний незавершений дентиногенез, блакитні склери, порушення слуху та варіабельність зросту.

Згідно з генетичною класифікацією НО, тривалий час виділяли 13 типів захворювання: I–V типи мають переважно аутосомно-домінантний тип успадкування, VI–XIII – аутосомно-рецесивний [8]. При аутосомно-домінантному типі успадкування дефект знаходиться в генах COL1A1 та/ або COL1A2.

НО I типу характеризується наявністю дефекту в гені COL1A1, що призводить до зниження кількості вироблення колагену I типу; при II–IV типах – до його якісних змін призводять мутації в генах COL1A1 та COL1A2. Мутація в гені IFITM5 при НО V типу призводить до порушення регуляції мінералізації кісток [9,10]. З рецесивних форм НО – тип VI виникає внаслідок мутації у гені SERPINF1, що призводить до дефекту мінералізації кісткової тканини [11]; типи VII (ген CRTAP), VIII (ген LEPRE1) та IX (ген PPIB) є результатом дефекту процесу 3-гідроксилування колагену [12]. Причиною НО X та XI типів є мутація в генах SERPINH1 та FKBP10. Мутація в гені SP7 відповідає за прояви НО XIII типу, що відрізняється порушенням диференціювання остеобластів [13]. Однак, враховуючи велику генетичну гетерогенність, ця класифікація була розширена до 20 різних типів [14], розділених на п'ять груп залежно від метаболічного шляху, що стосується синтезу, структури, процесингу, посттрансформації, трансляційної модифікації, фолдингу, гідроксилування, мінералізації та диференціювання колагену I типу [15,16].

Клінічний поліморфізм обумовлений характером мутації та проявляється широким спектром проявів. Для всіх типів захворювання притаманні остеопенія та схильність до прогресуючої деформації скелету. Основні скелетні прояви – часті переломи, прогресуючі деформації трубчастих кісток, ребер і хребта, порушення зросту, гіпереластичність суглобів, м'язова слабкість і наявність вормієвих (додаткових) кісток в ділянці черепа [17]. До екстраскелетних симптомів відносяться блакитні склери, порушення утворення дентину зубів, руйнування зубів («бурштинові зуби»), прогресуюча приглухуватість в юнацькому віці, підвищена частота пупкових і пахових кил, вроджені вади серця (пролапси аортального та мітрального клапанів, дилатація кореня аорти), нефролітиаз [18]. При летальному типі множинні переломи та внутрішньочерепні кровотечі можуть призводити до смерті як в анте-/інтранатальному, так і в неонатальному періоді. Так, II тип (синдром Вролика) є найрідкісним, бо переважна більшість дітей гинуть внутрішньоутробно, при цьому найчастіше причина антенатальної загибелі плода залишається нез'ясованою. Проте, типові змі-

ни з боку кісток можна виявити ще пренатально при проведенні ультразвукового дослідження починаючи з 13–14 тижнів [19]. Вже при народженні можна спостерігати наявність множинних кісткових мозолів в місцях переломів, викривлення та вкорочення кінцівок, деформація грудної клітки. Окрім того, дуже рано розвивається макроцефалія. Найчастіше такі діти помирають в перші дні, або тижні після народження, рідко доживаючи до року. Найпоширенішими причинами смерті є дихальна та серцево-судинна недостатність.

Діагноз НО ґрунтується на даних сімейного анамнезу, клінічних даних, результатів рентгенологічного дослідження; можливе проведення гістоморфометричного дослідження при біопсії здухвинної кістки; структури колагену I типу, синтезованого дермальними фібробластами *in vitro* (біопсія шкіри), молекулярно-генетичного аналізу, точність якого на сьогодні сягає 97% [20].

На сьогодні лікування НО є персоніфікованим і залежить від важкості перебігу, проте метою є покращення мінералізації кісток, запобігання розвитку переломів, максимально можливе відновлення працездатності та покращення якості життя хворого [21]. Необхідною умовою успішної терапії у даної когорти пацієнтів є мультидисциплінарний підхід, який потребує спостереження педіатра, травматолога-ортопеда, ендокринолога, генетика, стоматолога, сурдолога, психолога та реабілітолога [22]. Що стосується фармакологічних підходів, використання бісфосфонатів сьогодні вважається золотим стандартом. Деякі дослідження показали, що бісфосфонати сприяють зниженню болю в кістках [23]. Однак досить суперечливі дані наведені у нещодавньому мета-аналізі стосовного того, що вплив бісфосфонатів на профілактику переломів є непереконливим [24]. Сучасні методи лікування НО також включають використання моноклональних антитіл, остеопорозопозитивних гормональних засобів, аналогів паратиреоїдного гормону, трансформуючого ростового фактору бета, клітинної терапії, яка включає трансплантацію кісткового мозку або мезенхімальних стовбурових клітин [25].

Мета дослідження

На прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання лікарів-педіатрів та неонатологів щодо клініко-параклінічних особливостей перебігу неосконалого остеогенезу з маніфестацією в неонатальному віці.

Матеріали та методи

Клінічний випадок щодо клініко-параклінічних і молекулярно-генетичних особливостей перебігу незавершеного остеогенезу II типу.

Дослідження виконані із дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Результати досліджень

Дівчинка М., народився від 4-ї вагітності, яка перебігала без особливостей. Перша та друга вагітність закінчились народженням здорових дівчат. III вагітність закінчилася самовільним викиднем на ранніх термінах. Під час даної вагітності за даними антенатальної УЗ-діагностики в терміні гестації 33–34 тижні запідозрили ваду розвитку опорно-рухової системи. Генеалогічний анамнез не обтяжений. Пологи III, природним шляхом у головному передлежанні, у терміні гестації 38 тижнів. Дівчинка народилася з вагою 2300 грамів, довжиною тіла 43 см. Оцінка за шкалою Апгар – 6–7 балів.

Дитина народилася маловагова до терміну гестації, з ознаками диспропорційного розвитку. Загальний стан дитини при народженні оцінений як середньої важкості за рахунок дихальної недостатності та синдрому пригнічення ЦНС, у зв'язку з чим дитина була переведена до палати інтенсивної терапії, де отримувала проведення кисневу дотацію.

На третю добу життя дитина була переведена у відділення інтенсивної терапії новонароджених ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». При огляді звертали на себе увагу особливості фенотипу: диспропорційна тілобудова, вкорочені та деформовані кінцівки, брахіцефалія, трикутна форма лицевого черепа, вузька грудна клітка. Активні рухи обмежені, пасивні – болючі (рис.1).



Рис. 1. Зовнішній вигляд дитини з НО при поступленні у ВІТН (3 доба життя).

Запідозрено ваду розвитку опорно-рухового апарату, дитині проведено рентгенологічне обстеження: поперечні розміри грудної клітини зменшені, ребра остеопорозні. Структура усіх кісток змінена. Констатовано

патологічні перелом лівої ключиці, переломи обох плечових кісток, кісток передпліччя, обох стегнових кісток та лівої гомілкової кістки, що зрослися. Кістки гомілки у вигляді шаблеподібної деформації.

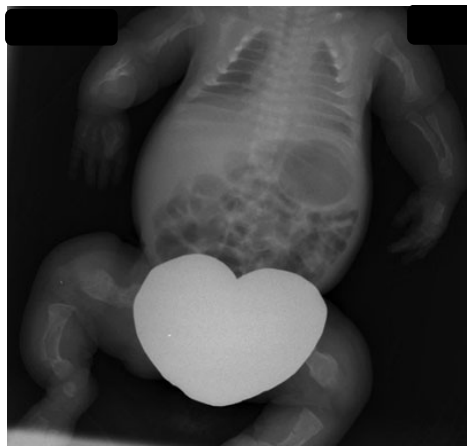


Рис. 2. Оглядова рентгенографія дитини з НО на 4 добу життя.

Дитина була оглянута ортопедом, генетиком, неврологом, окулістом, отоларингологом. Після проведеного дообстеження та з урахуванням клінічної картини встановлено попередній діагноз: Вроджена вада розвитку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: недосконалий остеогенез II типу(?), важкий перебіг. Переломи ключиці зліва, переломи обох плечових кісток, кісток передпліччя, обох стегнових кісток та лівої гомілкової кістки, що зрослися.

За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену COL1A1, а саме – патогенний варіант c.2533G>A (p.Gly845Arg) у гетерозигот-

ному стані, що підтвердили діагноз недосконалого остеогенезу, аутосомно-домінантний шлях успадкування. Молекулярно-генетичне обстеження батьків і сестер обстежуваної новонародженої не виявило наявності патологічного гену.

Для узгодження тактики лікування проведено онлайн-консультацію з інститутом патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка (м. Харків), заключення: недосконалий остеогенез II типу, важкий перебіг. Введення біфосфонатів на даний час протипоказано.

За час перебування у ОКНП «ОДКЛ» м. Чернівці дитині проведено лікування: респіратор-

на підтримка (пСРАР), інфузійна терапія з використанням часткового парентерального харчування за схемою гіпералімедації з переходом у подальшому на зондове вигодовування високоадаптованими молочними сумішами, антибактеріальна терапія у зв'язку з розвитком пневмонії та призначення нестероїд-

них протизапальних засобів зі знеболюючою метою (парацетамол).

У віці 3,5 місяця за наполяганням батьків дитина була виписана додому. Батькам були надані рекомендації з догляду та про необхідність медико-генетичного консультування при плануванні наступних вагітностей.



Рис. 3. Зовнішній вигляд дитини на момент виписки (3,5 місяця, вага 3380 г).

На даний час дитині виповнилось 1,5 року, п'ять разів дитина отримала за схемою інфузії біфосфонатів (динатрію памідронат - «Паміфос» 0,25 мг/кг), двічі знаходилася на стаціонарному лікуванні, у зв'язку з позагоспітальною пневмонією.

Наведений клінічний кейс НО 2 типу має практичне значення внаслідок вкрай рідкісного випадку, повного генетичного обстеження дитини і батьків та збереження життя дитини, оскільки більшість хворих помирає антенатально або в перші дні/тижні після народження.

Висновки

Представлений клінічний випадок недовсконалого остеогенезу демонструє типові клі-

нічні прояви, необхідність міждисциплінарного підходу в діагностиці та лікуванні. Вирішальним у постановці остаточного діагнозу все ж залишається медико-генетичне обстеження хворих і батьків. Враховуючи, що виникнення НО можливе внаслідок спонтанної мутації, для його своєчасної верифікації необхідно особливу увагу приділяти пренатальній діагностиці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Джерело фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9(2):153-160. doi:10.1007/s11154-008-9074-4.
2. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. Eur J Med Genet. 2010;53(1):1-5. doi:10.1016/j.ejmg.2009.10.007.
3. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. Genet Med. 2009;11(6):375-385. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1ff7b
4. Marom R, Rabenhorst BM & Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. European journal of endocrinology.2020;183:95-R106. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0299>



5. Chetty M, Roomaney IA, Beighton P. The evolution of the nosology of osteogenesis imperfecta. *Clin Genet.* 2021 Jan;99(1):42-52. doi: 10.1111/cge.13846. Epub 2020 Nov 3. PMID: 32901963
6. Lehmann HW, Herbold M, Bodman JV et al. Osteogenesis imperfect. *Aktuelles Therapiekonzert Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148: 1024–1029
7. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16(2):101-116. doi:10.1136/jmg.16.2.101
8. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(1):1–9. doi: 10.1007/s11914-016-0299-y
9. Cho TJ, Lee KE, Lee SK. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):343–348. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.005;
10. Semler O, Garbes L, Keupp K et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):349–357. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.06.011.
11. Becker J, Semler O, Gilissen C et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2011;88(3):362–371. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.015.
12. Pyott SM, Schwarze U, Christiansen HE et al. Mutations in PPIB (cyclophilin B) delay type I procollagen chain association and result in perinatal lethal to moderate osteogenesis imperfecta phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2011;20(8):1595–1609. doi: 10.1093/hmg/ddr037.
13. Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(4):500–507. doi: 10.1097/MOP.0000000000000117.
14. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F & Murakami T. (2021). Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 464. <https://doi.org/10.3390/medicina57050464>
15. Leali PT, Balsano M, Maestretti G, et al. Efficacy of teriparatide vs neridronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: a prospective randomized international clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(2):153-156. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.1.153.
16. Marginean O, Tamasanu RC, Mang N, Mozos I, Brad GF. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2507-2515. Published 2017 Aug 28. doi:10.2147/DDDT.S141075.
17. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(9):540-557. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>.
18. Michell C, Patel V, Amirfeyz R, Gargan M. Osteogenesis imperfecta. *Curr Orthop.* 2007;21:236–241. doi: 10.1016/j.cuor.2007.04.003.
19. Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev.* 2010 Nov;86(11):743-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.002. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20846798
20. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int.* 2016 Dec;27(12):3607-3613. doi: 10.1007/s00198-016-3709-1. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27509835
21. Baldridge D, Schwarze U, Morello R et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* 2008;29(12):1435-1442. doi:10.1002/humu.20799
22. Messineo D, Luzzi V, Pepe F, Celli L, Turchetti A, Zambrano A, Celli M, Polimeni A, Ierardo G. New 3D Cone Beam CT Imaging Parameters to Assist the Dentist in Treating Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Healthcare.* 2020;8:546. doi: 10.3390/healthcare8040546
23. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* 2008;22:85–100. doi: 10.1016/j.berh.2007.12.012
24. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the Prevention of Fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30:929–933. doi: 10.1002/jbmr.2410.
25. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016 Dec;172(4):367-383. doi: 10.1002/ajmg.c.31532. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27813341

Отримано 06.06.2023 р.