

# Анализ фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма диагностики

Д.И. Валеева<sup>1</sup>, Р.И. Хусаинова<sup>1,2</sup>, Л.Н. Хусаинова<sup>1</sup>, М.М. Хафизов<sup>1</sup>, А.В. Тюрин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 450008, Российская Федерация, Уфа, ул. Ленина, 3  
<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117292, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University 450008, Russian Federation, Ufa, Lenina str., 3  
<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre 117292, Russian Federation, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11

**Контакты:** Валеева Диана Ильдаровна, [diana2537@yandex.ru](mailto:diana2537@yandex.ru)  
**Contacts:** Diana Valeeva, [diana2537@yandex.ru](mailto:diana2537@yandex.ru)

Поступила 17.05.2024  
Принята 06.03.2025

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, которое характеризуется дефектами в структуре волокон и основного вещества соединительной ткани, что может вызвать разнообразные нарушения в работе внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. На сегодняшний день выделяют две основные группы ДСТ: дифференцированную (моногенную, наследственную) и недифференцированную (многофакторную). В литературе описано более 250 наследственных вариантов ДСТ, одним из которых является несовершенный остеогенез (НО), заболевание, характеризующееся частыми низкотравматическими переломами костей, нарушением слуха, патологией зубной эмали, голубой окраской склер пациентов. Однако данные о наличии других клинических проявлений ДСТ, т. е. о системности вовлечения соединительной ткани, носят фрагментарный характер.

**Цель исследования** — анализ частоты фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма клинической диагностики.

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное сравнительное исследование 40 пациентов с НО и 45 здоровых лиц группы контроля на базе клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Гипермобильность суставов (ГМС) определялась по шкале Beighton, оценка ДСТ проводилась по модифицированной таблице Т.И. Кадуриной. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) определялась при помощи рентгеновской денситометрии.

**Результаты.** При НО чаще, чем в контроле, встречались хруст височно-нижнечелюстного сустава ( $p < 0,001$ ), патология зубной эмали ( $p < 0,001$ ), ГМС ( $p = 1,4 \times 10^{-4}$ ), кифосколиотическая деформация позвоночника ( $p = 1,1 \times 10^{-4}$ ), деформация грудной клетки ( $p = 0,010$ ), вальгусная установка стоп ( $p = 0,005$ ), хруст в суставах ( $p = 0,023$ ), пролапс митрального клапана ( $p = 0,005$ ) и артериальная гипотензия ( $p = 0,021$ ). При НО также наблюдалась более низкая минеральная плотность костной ткани в абсолютных значениях ( $p < 0,001$ ) и по Z-критерию ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** У пациентов с НО статистически значимо чаще встречаются фенотипические проявления ДСТ. Пациентам с I типом НО свойственны геморрагические проявления, а также птоз внутренних органов. При III типе характерны деформации позвоночника; деформации грудной клетки чаще наблюдались у пациентов с V типом НО. Разработан клинический алгоритм определения типов НО для оптимизации диагностики и генотипирования.

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, фенотипические признаки, дисплазия соединительной ткани, минеральная плотность костной ткани, алгоритм диагностики

**Для цитирования:** Валеева ДИ, Хусаинова РИ, Хусаинова ЛН, Хафизов ММ, Тюрин АВ. Анализ фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма диагностики. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):190–196.

## ANALYSIS OF PHENOTYPIC MANIFESTATIONS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN ADULT PATIENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND DEVELOPMENT OF A DIAGNOSTIC ALGORITHM

Diana I. Valeeva<sup>1</sup>, Rita I. Khusainova<sup>1,2</sup>, Leonora N. Khusainova<sup>1</sup>, Munavis M. Khafizov<sup>1</sup>, Anton V. Tyurin<sup>1</sup>

Connective tissue dysplasia (CTD) is a genetically determined disorder of the development of connective tissue in the embryonic and postnatal periods, which is characterized by defects in the structure of the fibers and basic substance of the connective tissue, which can cause a variety of disorders in the functioning of the internal organs and the musculoskeletal system. Today, there are two main groups of CTD: differentiated (monogenic, hereditary) and undifferentiated (multifactorial). More than 250 hereditary variants of CTD have been described in the literature, one of which is osteogenesis imperfecta (OI), a disease characterized by frequent low-traumatic bone fractures, hearing impairment, pathology of tooth enamel, and blue coloration of the sclera of patients. However, data on the presence of other clinical manifestations of CTD, i. e. about the systemic involvement of connective tissue are fragmentary.

**Aim** of the study — to analyze the frequency of occurrence of phenotypic signs of connective tissue dysplasia in adult patients with osteogenesis imperfecta and to develop an algorithm for clinical diagnostics.

**Materials and methods.** A single-stage cross-sectional comparative study was conducted on 40 patients with osteogenesis imperfecta and 45 healthy controls at the Clinic of the Bashkir State Medical University. Joint hypermobility (JH) was determined using the Beighton scale; connective tissue dysplasia was assessed using a modified table by T.I. Kadurina. Bone mineral density was determined using X-ray densitometry.

**Results.** Statistically significant differences in the frequency of occurrence of phenotypic signs of CTD were revealed: temporomandibular joint crunching ( $p < 0,001$ ), dental enamel pathology ( $p < 0,001$ ), JH ( $p = 1.4 \times 10^{-4}$ ), kyphoscoliotic

deformity of the spine ( $p=1.1 \times 10^{-4}$ ), chest deformity ( $p=0.010$ ), valgus feet ( $p=0.005$ ), joint crunching ( $p=0.023$ ), mitral valve prolapse ( $p=0.005$ ) and arterial hypotension ( $p=0.021$ ). Statistically significant differences in bone mineral density in absolute values ( $p<0,001$ ) and Z-criterion levels ( $p<0,001$ ) were also observed.

**Conclusions.** In patients with OI, statistically significantly more frequent phenotypic manifestations of CTD were revealed. For patients with type I OI, hemorrhagic manifestations are typical, as well as ptosis of internal organs. In type III, spinal deformities are characteristic, chest deformities were more often observed in patients with type V OI. A clinical algorithm for determining OI types was developed to optimize diagnostics and genotyping.

**Key words:** osteogenesis imperfecta, phenotypic characteristics, connective tissue dysplasia, bone mineral density, diagnostic algorithm

**For citation:** Valeeva DI, Khusainova RI, Khusainova LN, Khafizov MM, Tyurin AV. Analysis of phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in adult patients with osteogenesis imperfecta and development of a diagnostic algorithm. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):190–196 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-190-196

## Введение

Несовершенный (незавершенный) остеогенез (НО; МКБ-10: Q78.0) — это редкое наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся повышенной хрупкостью костей, рецидивирующими низкотравматическими переломами и прогрессирующими деформациями скелета [1]. Большинство случаев заболевания вызвано мутациями генов, кодирующих цепи коллагена I типа (*COL1A1* и *COL1A2*), однако около 25% случаев связаны с патогенными вариантами других генов, которые участвуют в процессинге коллагена, дифференцировке остеобластов и минерализации кости (*LEPRE1*, *CRTAP*, *PP1B*, *IFITM5*, *SERPINF1*, *SP7*, *WNT1*, *CREB3L1*, *BMP1*, *FKBP10*, *P4HB*, *SEC24D*, *SERPINH1*, *SPARK*, *PLS3*, *TMEM38B*) [2–4]. Распространенность НО составляет 6–7 случаев на 100 000 населения во всем мире [5]. Первую классификацию НО, основанную на клинико-рентгенологических характеристиках, предложил австралийский врач D. Silence в 1979 г. Она включает в себя четыре основных типа заболевания, варьирующих по степени тяжести от легкого до летального [6, 7]. Позднее, на основании исследований F.H. Glorieux и F. Rauch [3] данная классификация была дополнена V, VI и VII типами. Клиническая картина заболевания характеризуется поражением скелета в виде множественных низкотравматических переломов. К основным внескелетным проявлениям дисплазии соединительной ткани (ДСТ) относят голубое окрашивание склер, патологию зубной эмали, кондуктивные или нейросенсорные нарушения слуха. Однако данные о наличии других клинических проявлений ДСТ, т. е. о системности вовлечения соединительной ткани, носят фрагментарный характер. В настоящее время увеличивается количество взрослых пациентов с НО, поскольку активное применение антирезорбтивной терапии в детском возрасте позволяет многим больным достичь совершеннолетия. Наряду с переломами, типичным клиническим проявлением НО у взрослых являются боли в костях, в том числе не связанные с предыдущей травмой, что является поводом обращения за медицинской помощью, в том числе к врачу-ревматологу, зачастую без молекулярного подтверждения диагноза. В связи с этим является актуальным исследование спектра проявлений скелетной и внескелетной патологии соединительной ткани у взрослых пациентов с НО для оптимизации клинической диагностики и генотипирования.

**Целью** данного исследования является анализ частоты фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у взрослых пациентов с несовершенным остеогенезом и разработка алгоритма клинической диагностики.

## Материалы и методы

Данное одномоментное сравнительное исследование проводилось на базе Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (КБГМУ) в рамках проекта по исследованию наследственной и многофакторной патологии соединительной ткани в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 26.07.2023). Была сформирована уникальная когорта взрослых пациентов с НО, включающая 45 пациентов с НО, находившихся на стационарном лечении по поводу данного заболевания в КБГМУ с 2021 по 2024 г. В данный фрагмент исследования включено 40 больных, 5 исключены по причине значительно более старшего возраста. Диагноз НО был установлен медицинскими генетиками на основании клинической картины (множественные переломы при незначительной травме или при ее отсутствии, в т. ч. внутриутробные, голубое окрашивание склер, низкий линейный рост, деформации конечностей и грудной клетки) и результатов молекулярно-генетической диагностики. У 29 (72,5%) пациентов выявлены мутации причинных генов НО: *COL1A1* (65,6%), *COL1A2* (17,3%), *IFITM5* (6,9%), *P3H1/LEPRE*, *PLOD2*, *TGFBI* (по 3,4%). В качестве контрольной группы были в исследование были включены 45 человек, не имеющих моногенных заболеваний соединительной ткани, эндокринных нарушений, ревматических и аутоиммунных заболеваний, а также травм конечностей и позвоночника.

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Всем исследуемым проводилась оценка гипермобильности суставов (ГМС) по девятибалльной шкале Beighton, анкетирование на наличие признаков ДСТ по модифицированной таблице Т. Кадуриной и соавт. [8], рентгеновская денситометрия в режиме «все тело» («total body») с помощью аппарата Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, США).

В настоящее время для определения ГМС наиболее широко используется шкала Beighton, которая включает: пассивное разгибание 5-го пальца более 90°, пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе, переразгибание в локтевых суставах более 10°, переразгибание в коленных суставах более 10°, передний наклон туловища с касанием ладонями пола при фиксированных коленных суставах. За каждый положительный результат в суставе с одной стороны присваивается 1 балл. ГМС диагностируется при наличии 4 и более баллов, выраженная ГМС — при счете более 6 баллов. Статистический анализ данных осуществлялся

**Таблица 1.** Характеристика больных несовершенным остеогенезом и группы контроля

Признаки	НО (n=40)	Контроль (n=45)	p
Мужчины, n (%)	18 (45)	17 (37,8)	0,649
Женщины, n (%)	22 (55)	28 (62,2)	0,649
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [22; 37]	24 [24; 27]	0,071
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,4 [21,3; 29,4]	21,2 [19,6; 24,3]	0,017
Счет ДСТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [9; 14,5]	5 [2; 8]	<0,001
МПКТ (г/см <sup>2</sup> ), М±σ	0,994±0,16	1,174±0,10	<0,001
Z-критерий, М±σ	-0,8±1,3	0,7±0,89	<0,001

**Примечание:** НО – несовершенный остеогенез; ИМТ – индекс массы тела; ДСТ – дисплазия соединительной ткани; МПКТ – минеральная плотность костной ткани

при помощи пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Распределение признаков оценивалось с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Парные межгрупповые сравнения проводились с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения качественных признаков по группам применялся критерий Фишера  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Сила ассоциаций оценивалась по отношению шансов. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Пациенты группы НО имели I, III, IV и V типы заболевания. I тип НО, характеризующийся аутосомно-доминантным типом наследования, голубым окрашиванием склер, нарушением слуха и относительно легким течением, определялся у 25 (62,5%) больных. II тип (перинатально-летальный) является одной из наиболее тяжелых форм НО с развитием выраженных деформаций скелета, приводящих к смерти вскоре после рождения из-за прогрессирования дыхательной недостаточности, и поэтому не был представлен в когорте взрослых пациентов. III тип (прогрессирующее деформирующее течение) с большим количеством переломов, голубым или серым окрашиванием склер и выраженными деформациями костей скелета выявлен у 7 (17,5%) пациентов. IV тип, характеризующийся широкой фенотипической вариабельностью, преимущественно нормальным цветом склер, нарушением слуха и патологией зубной эмали, зарегистрирован у 5 (12,5%) обследованных, V тип с мутацией в гене *IFITM5* и формированием гипертрофической

костной мозоли – у 3 (7,5%) [9]. У одного больного была обнаружена мутация гена *SGMS2*, характерная для кольцевого поражения свода черепа с хрупкостью костей [10]. У 36 (90%) пациентов наблюдалось голубое окрашивание склер, у 27 (67,5%) – патология зубной эмали, у 11 (27,5%) – нарушение слуха. 12 (30%) пациентов из группы НО использовали вспомогательные устройства для передвижения (костыли, ходунки, кресла-коляски). 7 (58,3%) из них имели III тип НО, 3 (25%) – IV, 2 (16,7%) – V. У больных НО индекс массы тела (ИМТ) и количественная оценка ДСТ были статистически значимо выше, а минеральная плотность костной ткани (МПКТ общая) – ниже, чем в контроле (табл. 2).

В группе НО по сравнению с контролем была статистически значимо повышена частота хруста височно-нижнечелюстного сустава, парадонтита, ГМС, искривления позвоночника, деформации грудной клетки, вальгусной установки стоп, хруста в суставах, пролапса митрального клапана (ПМК) и гипотензии (табл. 3). У 6 (13,3%) пациентов с НО наблюдалось открытое овальное окно, у 2 (4,4%) – аневризма межпредсердной перегородки. Долихостеномелия не наблюдалась ни в одной из групп.

Геморрагические проявления, а также птоз внутренних органов наблюдались только у пациентов с I типом НО. При III типе во всех случаях выявлены деформации позвоночника, в то время как деформации грудной клетки чаще наблюдались у пациентов с V типом НО (табл. 4).

Современные возможности молекулярной диагностики позволяют выявлять патогенные варианты изменения структуры ДНК, но возможность их определения

**Таблица 2.** Сравнительный анализ клинических параметров у пациентов с разными типами несовершенного остеогенеза

Параметры	I тип НО (n=25)	III тип НО (n=7)	IV тип НО (n=5)	V тип НО (n=3)	Контроль (n=45)
Голубые склеры, n (%)	23 (92)	7 (100)	4 (80)	2 (66,7)	0
Нарушение слуха, n (%)	8 (32)	1 (14,3)	2 (40)	0	0
Патология зубной эмали, n (%)	13 (52)	7 (100)	4 (80)	3 (100)	0
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 [19; 26,6]	28,8 [24,7; 33]*	24 [22,9; 30,6]*	32,5 [21,9; 38]*	21,2 [19,6; 24,3]
Счет ДСТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [9; 14]**	11 [8; 15]**	12 [11; 12]**	10 [5; 21]	5 [2; 8]
МПКТ общая (г/см <sup>2</sup> ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,031 [0,952; 1,12]**	0,851 [0,707; 0,925]**	0,996 [0,893; 1,118]	0,926 [0,792; 1,033]**	1,182 [1,098; 1,219]
Z-критерий	-0,8 [-1,5; 0,2]**	-1,5 [-2,9; -0,2]**	-0,6 [-1,5; 0,9]	-0,9 [-1,8; -0,6]**	0,7 [0,1; 1,2]

**Примечание:** НО – несовершенный остеогенез; ИМТ – индекс массы тела; ДСТ – дисплазия соединительной ткани; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

**Таблица 3.** Частота фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в группе пациентов с несовершенным остеогенезом и в группе контроля, n (%)

Признаки	НО	Контроль
Астенический тип конституции	6 (15)	8 (17,8)
Гиперэластичность кожи	4 (10)	7 (15,6)
Келоидные рубцы	6 (15)	4 (8,9)
Стрии	4 (10)	6 (13,3)
Геморрагические проявления	4 (10)	0
Грыжи внутренних органов	6 (15)	1 (2,2)
Птоз внутренних органов	1 (2,5)	3 (6,7)
Хруст височно-нижнечелюстного сустава	35 (87,5)**	10 (22,2)
Патология зубной эмали	30 (75)**	2 (4,4)
Долихостеномелия	0	0
Гипермобильность суставов	29 (72,5)**	10 (22,2)
Гиперкифоз/гиперлордоз	21 (52,5)**	5 (11,1)
Деформация грудной клетки	9 (22,5)*	1 (2,2)
Плоскостопие	18 (45)	16 (35,6)
Вальгусная установка стоп	11 (27,5)**	1 (2,2)
Хруст в суставах	35 (87,5)*	30 (66,7)
Пролапс митрального клапана	12 (30)**	2 (4,4)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	7 (17,5)	6 (13,3)
Миопия легкой степени	10 (25)	18 (40)
Миопия тяжелой степени	4 (10)	4 (8,9)
Миопия	14 (35)	22 (48,9)
Деформация желчного пузыря	10 (25)	6 (13,3)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4 (10)	3 (6,7)
Артериальная гипотензия	17 (42,5)*	8 (17,8)

**Примечание:** НО – несовершенный остеогенез; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

в клинической практике напрямую зависит от технической сложности и стоимости методов. Данные параметры зависят от количества генов, в которых производится поиск мутаций, поэтому актуальным является создание алгоритма клинической диагностики типов НО для оптимизации затрат на генотипирование. На основании клинических наблюдений за основными и вспомогательными признаками поражения опорно-двигательного аппарата у взрослых пациентов с НО, а также проведенного ранее авторским коллективом анализа молекулярных предикторов различных типов НО [4] был разработан алгоритм определения типов НО, который может быть использован в клинической

**Таблица 4.** Частота фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с разными типами несовершенного остеогенеза, n (%)

Признак	I тип НО (n=25)	III тип НО (n=7)	IV тип НО (n=5)	V тип НО (n=3)
Астенический тип конституции	5 (20)	1 (14,3)	0	0
Гиперэластичность кожи	2 (8)	2 (28,6)	0	0
Келоидные рубцы	2 (8)	2 (28,5)	2 (40)	0
Стрии	2 (8)	0	1 (20)	0
Геморрагические проявления	4 (16)	0	0	0
Грыжи внутренних органов	5 (20)	1 (14,3)	0	0
Птоз внутренних органов	1 (4)	0	0	0
Хруст височно-нижнечелюстных суставов	21 (84)	7 (100)	5 (100)	2 (66,7)
Гипермобильность суставов легкая	14 (56)	4 (57,1)	2 (40)	1 (33,3)
Гипермобильность суставов выраженная	7 (28)	0	0	1 (33,3)
Гиперкифоз/гиперлордоз	9 (36)	7 (100)	3 (60)	2 (66,7)
Деформация грудной клетки	3 (12)	2 (28,5)	2 (40)	2 (66,7)
Плоскостопие	12 (48)	1 (14,3)	4 (80)	1 (33,3)
Вальгусная установка стоп	7 (28)	2 (28,5)	1 (20)	1 (33,3)
Хруст в суставах	22 (88)	5 (71,4)	5 (100)	3 (100)
Пролапс митрального клапана	10 (40)	1 (14,3)	0	1 (33,3)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5 (20)	0	1 (20)	1 (33,3)
Миопия легкой степени	3 (12)	2 (28,5)	2 (40)	3 (100)
Миопия тяжелой степени	2 (8)	0	2 (40)	0
Деформация желчного пузыря	8 (32)	2 (28,5)	0	0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	2 (8)	1 (14,3)	1 (20)	0
Артериальная гипотензия	10 (40)	4 (57,1)	2 (40)	1 (33,3)

**Примечание:** НО – несовершенный остеогенез

практике специалистами различного профиля, в том числе врачами-ревматологами (рис. 1).

Данный алгоритм позволяет предположить вероятный тип НО у конкретного пациента и рекомендовать исследование тех генов, которые с наибольшей вероятностью могут включать патогенные изменения структуры ДНК, а также рекомендовать дополнительное обследование при отсутствии основных проявлений НО для определения причины переломов, которые могут быть обусловлены рядом других наследственных синдромов (синдром Элерса – Данло, синдром Камурати – Энгельмана, остеопетроз и другие).





Рис. 1. Алгоритм клинической диагностики различных типов несовершенного остеогенеза (собственная разработка)

### Обсуждение

Голубое окрашивание склер является наиболее часто встречающимся внескелетным признаком НО, по которому можно заподозрить наличие заболевания в раннем возрасте. В нашем исследовании голубые склеры наблюдались у 36 (90%) пациентов, что в целом согласуется с результатами, полученными другими авторами. Данный признак наиболее характерен для I типа заболевания, реже наблюдается при III и IV типах. У 223 пациентов с НО из Швеции голубой оттенок склер был выявлен в 82% случаев; среди 143 украинских пациентов – в 87,32% (при I типе его частота составила 85,07%, при III – 86,96%, при IV – 89,80%, при V – 100%) [11, 12]. В нашем исследовании у пациентов с I типом НО голубые склеры наблюдались в 92% случаев, с III – в 100%, с IV – в 80%, с V – в 66,7%. Нарушение слуха при НО выявлено в 11 (27,5%) случаях. Снижение слуха чаще всего обусловлено кондуктивной, нейросенсорной или смешанной тугоухостью, что может быть связано с аномальной минерализацией костей внутреннего уха, а также с явлениями отосклероза [2]. Распространенность данной патологии варьирует в зависимости от типа НО и в среднем составляет 28%. По литературным данным, кондуктивная тугоухость наиболее часто наблюдается у детей и подростков с НО, а нейросенсорная или смешанная тугоухость – преимущественно у взрослых [13, 14]. ПМК является типичным проявлением ДСТ, вызванным нарушением опорной функции фиброзного кольца клапана. Согласно наднациональным рекомендациям по структурным аномалиям сердца от 2018 г., распространенность ПМК в общей популяции составляет 0,8–2,7% [15]. Литературные данные о распространенности ПМК среди пациентов с НО достаточно противоречивы. При обследовании 364 пациентов с НО в Италии патология клапанов была выявлена в 23,6% случаев [16]. Однако частота именно ПМК не оценивалась. В исследовании S. Migliaccio и соавт. [17] было включено 40 пациентов с НО и 40 пациентов группы контроля. Клапанная регургитация легкой степени наблюдалась у 95% пациентов с НО и в 2,5%

случаев в группе контроля. ПМК был выявлен в 3 случаях, что составило 3,8% от всех клапанных аномалий. Также у пациентов с НО статистически значимо чаще наблюдалось низкое артериальное давление (42,2%) [18]. Распространенность данного признака у лиц с ДСТ изучена недостаточно. Согласно исследованию Т.Ю. Смольновой 2013 г., включавшему 614 женщин с классифицируемыми и неклассифицируемыми формами ДСТ, были выявлены корреляционные связи артериальной гипотензии и ГМС [19]. Частота артериальной гипотензии у пациентов с НО ранее не оценивалась. В группе контроля не были выявлены проявления геморрагического синдрома, а в группе НО они наблюдались у 4 (10%) пациентов. Эти различия не достигали уровня статистической значимости, но имели характер тенденции ( $p=0,066$ ). Нарушения коагуляции при моногенных заболеваниях могут возникать в результате хрупкости капилляров и периваскулярной соединительной ткани, реже – при дисфункции тромбоцитов, дефектах фибринолиза или других компонентов гемостаза [20]. Грыжи внутренних органов чаще встречались у пациентов с НО, различия с контрольной группой также имели характер тенденции ( $p=0,064$ ). Патология зубной эмали также чаще встречалась в группе пациентов с НО. По различным источникам, частота зубных аномалий у пациентов с НО варьирует от 31 до 86% в зависимости от типа заболевания [21]. В основе патогенеза лежит патология дентина (минерализованного матрикса, расположенного внутри ядра зуба, органическим компонентом которого является коллаген I типа (85%), а также коллаген III и V типов (15%) [22]. У пациентов могут наблюдаться такие проявления, как изменения цвета зубов, склонность к формированию кариеса, быстро прогрессирующее стирание зубов. Данные изменения оказывают влияние на функцию жевания и качество жизни, а также вызывают боль, повышенную чувствительность и эстетические проблемы [23].

Больные НО также статистически значимо отличались от контроля по ИМТ, что может быть связано преимущественно с низким ростом пациентов.

В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования антропометрических данных пациентов с НО в Северной Америке, у которых наблюдалось снижение роста при всех типах заболевания [24]. Низкорослость может быть обусловлена кифосколиотической деформацией позвоночника, компрессионными переломами или рецидивирующими переломами длинных трубчатых костей. Также предполагают влияние избыточной передачи сигнала трансформирующего фактора роста  $\beta$ , что приводит к снижению пролиферации хондроцитов и задержке терминальной дифференцировки [25]. Другими скелетным проявлениями ДСТ, наиболее часто наблюдаемыми в группе НО, были ГМС, кифосколиотические деформации позвоночника и грудной клетки, хруст в суставах и изменение МПКТ. ГМС – это диапазон движений в суставах, превышающий нормальный уровень с учетом возраста, пола и этнической принадлежности [26]. Данный признак является общей чертой таких моногенных заболеваний соединительной ткани, как НО, синдром Элерса – Данло, синдром Марфана. Среди обследованных нами пациентов статистически значимые различия наблюдались для ГМС легкой степени ( $p < 0,001$ ), а общая частота ГМС в группе НО составила 72,5%, что соответствует данным литературы: при обследовании 47 пациентов с НО, проведенном в Финляндии, ГМС была обнаружена в 70% случаев [27]. Диспластические изменения скелета в виде нарушения осанки (кифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника и т. д.) были выявлены у 52,5% пациентов с НО. Данные изменения могут быть обусловлены частыми переломами, слабостью связочного аппарата и многоуровневыми деформациями позвонков (двояковогнутая деформация или деформация тела позвонка по типу «рыбьего»). Деформации позвоночника встречаются у 39–78% всех пациентов с данным заболеванием в зависимости от его тяжести, а рестриктивные заболевания легких, к которым они могут приводить наряду с деформациями грудной клетки, являются одной из наиболее частых причин смерти (68%) молодых пациентов с НО [28]. Деформации грудины, ребер и позвоночника приводят к уменьшению объема грудной клетки, сдавлению легких и сердца, смещению средостения с деформацией крупных сосудов и бронхов. Воронкообразная деформация грудной клетки оказывает более выраженное влияние на работу сердца и легких, а килевидная деформация – на функцию дыхательных мышц и общую вентиляцию [29]. В 2020 г. испанские ученые опубликовали результаты исследования, в котором подтвердилась более выраженная взаимосвязь деформации ребер и грудной клетки с динамическими объемами легких, в отличие от сколиотической деформации позвоночника [30]. В нашем исследовании деформации грудной клетки наблюдались у 9 (22,5%) па-

циентов с НО и у 1 (2,2%) пациента из группы контроля. Поражение суставов при НО может быть обусловлено выраженной ГМС и частыми периартикулярными или диафизарными переломами, которые нарушают биомеханику суставов. Увеличение подвижности в каком-либо суставе приводит к появлению нефизиологических для данного сустава движений с неконгруэнтностью контактирующих поверхностей. При этом на определенные участки суставного хряща приходится увеличенная нагрузка, которая приводит к его дальнейшей дегенерации [31]. Хруст в суставах наблюдался у 35 (87,5%) пациентов с НО, а различия с контрольной группой достигли статистической значимости ( $p = 0,045$ ). Одним из ключевых проявлений НО является повышенная хрупкость костной ткани. По данным рентгеновской денситометрии в режиме «все тело», МПКТ пациентов с НО составила в среднем  $0,994 \pm 0,16$  г/см<sup>2</sup>, а Z-критерий –  $-0,8 \pm 1,30$ ; в группе контроля –  $1,174 \pm 0,1$  г/см<sup>2</sup> и  $0,7 \pm 0,89$  соответственно. Нарушение ремоделирования костной ткани при НО в зависимости от генетической мутации может возникать на любом этапе: дифференцировки остеобластов, выработки коллагена, изменения неорганических и органических компонентов костного матрикса, посттрансляционной модификации коллагена и др. Несмотря на дефект фибриллярного компонента костного вещества, мы наблюдаем снижение уровня минерализации костной ткани у данных пациентов, хотя показатели денситометрии и не достигают уровня остеопороза [32].

## Выводы

У пациентов с НО фенотипические проявления ДСТ встречаются статистически значимо чаще. Для пациентов с I типом НО типичны геморрагические проявления, а также птоз внутренних органов, при III типе – деформации позвоночника. Деформации грудной клетки чаще наблюдались у пациентов с V типом НО. Разработан клинический алгоритм определения типов НО для оптимизации диагностики и генотипирования.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00255 (<https://rscf.ru/project/24-25-00255/>).*

## Прозрачность исследования

*Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yu H, Li C, Wu H, Xia W, Wang Y, Zhao J, et al. Pathogenic mechanisms of osteogenesis imperfecta, evidence for classification. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):234. doi: 10.1186/s13023-023-02849-5
2. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Management of endocrine disease: Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):95-106. doi: 10.1530/EJE-20-0299
3. Климова ЛЯ, Вдовина ТМ, Печенкина ВА, Железнякова ТВ, Захарова ВВ, Долбня СВ, и др. Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический случай перинатально-летального типа заболевания. *Медицинский совет.* 2021;(17):226-234. [Klimov LY, Vdovina TM, Pechenkina VA, Zhelezniakova TV, Zakharova IN, Dolbnya SV, et al. Osteogenesis imperfecta: A literature review and a clinical case of a perinatal-lethal type of disease. *Medical Council.* 2021;(17):226-234 (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2021-17-226-234
4. Nadyrshina D, Zariyova A, Tyurin A, Minniakhmetov I, Zakharova E, Khusainova R. Osteogenesis imperfecta: Search for mutations in patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). *Genes (Basel).* 2022;13(1):124. doi: 10.3390/genes13010124
5. Sporer P, Korbel M, Kucera T. Challenges of total knee arthroplasty in osteogenesis imperfecta: Case report and literature review. *J Int Med Res.* 2022;50(5):030006052210973. doi: 10.1177/03000605221097369

6. Panzaru MC, Florea A, Caba L, Gorduză EV. Classification of osteogenesis imperfecta: Importance for prophylaxis and genetic counseling. *World J Clin Cases*. 2023;11(12):2604-2620. doi: 10.12998/wjcc.v11.i12.2604
7. Deguchi M, Tsuji S, Katsura D, Kasahara K, Kimura F, Murakami T. Current overview of osteogenesis imperfecta. *Medicina (B Aires)*. 2021;57(5):464. doi: 10.3390/medicina57050464
8. Кадурин Т, Гнусарев С. Алгоритм диагностики наследственных и многофакторных заболеваний соединительной ткани у детей. Тактика ведения. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):5-35. [Kadurina T, Gnusaev C. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. *Medical News of the North Caucasus*. 2015;10(1):5-35 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2015.10001
9. Tyurin A, Merkuryeva E, Zaripova A, Markova T, Nagornova T, Dantsev I, et al. Does the c.-14C&gt;T mutation in the *IFITM5* gene provide identical phenotypes for osteogenesis imperfecta type V? Data from Russia and a literature review. *Biomedicines*. 2022;10(10):2363. doi: 10.3390/biomedicines10102363
10. Merkuryeva E, Markova T, Tyurin A, Valeeva D, Kenis V, Sumina M, et al. Clinical and genetic characteristics of calvarial doughnut lesions with bone fragility in three families with a recurrent *SGMS2* gene variant. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8021. doi: 10.3390/ijms24098021
11. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigelioniene G, Malmgren B, Sumina M, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(8):1042-1050. doi: 10.1038/ejhg.2015.81
12. Zhytnik L, Maasalu K, Pashenko A, Khmyzov S, Reimann E, Prans E, et al. *COL1A1/2* pathogenic variants and phenotype characteristics in Ukrainian osteogenesis imperfecta patients. *Front Genet*. 2019;10:722. doi: 10.3389/fgene.2019.00722
13. Machol K, Hadley TD, Schmidt J, Cuthbertson D, Traboulsi H, Silva RC, et al. Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):697-704. doi: 10.1002/ajmg.a.61464
14. Carré F, Achard S, Rouillon I, Parodi M, Loundon N. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019;136(5):379-383. doi: 10.1016/j.anorl.2019.05.004
15. Рудой А. Наднациональные (международные) рекомендации по лечению структурных аномалий сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1):272-324. [Rudoy A. Supranational (international) guidelines for management of the heart structural anomalies. *Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(1):272-324 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2018.13040
16. Maioli M, Gnoli M, Boarini M, Tremosini M, Zambrano A, Pedrini E, et al. Genotype-phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(7):1090-1100. doi: 10.1038/s41431-019-0373-x
17. Migliaccio S, Barbaro G, Fornari R, Di Lorenzo G, Celli M, Lubrano C, et al. Impairment of diastolic function in adult patients affected by osteogenesis imperfecta clinically asymptomatic for cardiac disease: Casualty or causality? *Int J Cardiol*. 2009;131(2):200-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.10.051
18. Verdonk SJE, Storoni S, Micha D, van den Aardweg JG, Versacci P, Celli L, et al. Is osteogenesis imperfecta associated with cardiovascular abnormalities? A systematic review of the literature. *Calcif Tissue Int*. 2024;114(3):210-221. doi: 10.1007/s00223-023-01171-3
19. Смольнова Т. Особенности гемодинамики и ее взаимосвязь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Клиническая медицина*. 2013;(10):43-48. [Smolnova T. Features of hemodynamics and its relationship with some clinical manifestations in women with connective tissue dysplasia. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;(10):43-48. (In Russ.)].
20. Gooijer K, Heidsieck G, Harsevoort A, Bout D, Janus G, Franken A. Bleeding assessment in a large cohort of patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):61. doi: 10.1186/s13023-024-03054-8
21. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Åström E, et al. Mutations in *COL1A1* and *COL1A2* and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta – A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176466. doi: 10.1371/journal.pone.0176466
22. Ibrahim S, Strange AP, Aguayo S, Shinawi A, Harith N, Mohamed-Ibrahim N, et al. Phenotypic properties of collagen in dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:9423-9435. doi: 10.2147/IJN.S217420
23. Prado HV, Soares ECB, Carneiro NCR, Vilar IC de O, Abreu LG, Borges-Oliveira AC. Dental anomalies in individuals with osteogenesis imperfecta: A systematic review and meta-analysis of prevalence and comparative studies. *J Appl Oral Sci*. 2023;31:e20230040. doi: 10.1590/1678-7757-2023-0040
24. Jain M, Tam A, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bobber MB, et al. Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Genet Med*. 2019;21(2):275-283. doi: 10.1038/s41436-018-0045-1
25. Yang T, Grafe I, Bae Y, Chen S, Chen Y, Bertin TK, et al. E-selectin ligand 1 regulates bone remodeling by limiting bioactive TGF- $\beta$  in the bone microenvironment. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(18):7336-7341. doi: 10.1073/pnas.1219748110
26. Mei Y, Jiang Y, Shen L, Meng Z, Zhang Z, Zhang H. Echocardiographic abnormalities and joint hypermobility in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):116. doi: 10.1186/s13023-024-03089-x
27. Arponen H, Mäkitie O, Waltimo-Sirén J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric osteogenesis imperfecta patients: A retrospective cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):428. doi: 10.1186/1471-2474-15-428
28. Castelein RM, Hasler C, Helenius I, Ovadia D, Yazici M. Complex spine deformities in young patients with severe osteogenesis imperfecta: Current concepts review. *J Child Orthop*. 2019;13(1):22-32. doi: 10.1302/1863-2548.13.180185
29. Khan SI, Yonko EA, Carter EM, Dyer D, Sandhaus RA, RagGIO CL. Cardiopulmonary status in adults with osteogenesis imperfecta: Intrinsic lung disease may contribute more than scoliosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478(12):2833-2843. doi: 10.1097/CORR.0000000000001400
30. Sanchis-Gimeno JA, Lois-Zlolski S, María González-Ruiz J, Palancar CA, Torres-Tamayo N, García-Martínez D, et al. Association between ribs shape and pulmonary function in patients with osteogenesis imperfecta. *J Adv Res*. 2020;21:177-185. doi: 10.1016/j.jare.2019.10.007
31. Воротников АА, Цымбал АН, Чередник АА, Санеева ГА. Патология опорно-двигательного аппарата при синдроме дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;(3):96-100. [Vorotnikov AA, Tsybmal AN, Ocherednik AA, Saneeva GA. Musculoskeletal apparatus pathology for syndrome of connective tissue dysplasia. *Medical News of the North Caucasus*. 2012;(3):96-100 (In Russ.)].
32. Валева ДИ, Тюрин АВ. Исследование состояния костной ткани у лиц с несовершенным остеогенезом молодого возраста. *Остеопороз и остеопатии*. 2023;(25):27-28. [Valeeva DI, Tyurin AV. Study of the state of bone tissue in individuals with osteogenesis imperfecta of young age. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2023;(25):27-28 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteol2992

Валева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-3719>  
 Хусайнова Р.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>  
 Хусайнова Л.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5590-7270>  
 Хафизов М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-814X>  
 Тюрин АВ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>