



## ИНФОРМАЦИОННЫЙ БУКЛЕТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ДЛЯ ИХ РОДИТЕЛЕЙ И ОПЕКУНОВ

### ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез, также известный как болезнь «хрустального человека» - является наследственным генетическим заболеванием соединительной ткани, причина которой связано либо с дефектом строения коллагена, то есть либо нарушение его первичной структуры или недостаточное его количество, вызвано мутацией в генах COL1A и COL1A2, которые выявляются в 90 % случаев, но 10% вызвано другими редкими мутациями (подробнее в разделе генетика). Также, за последние 10 лет выявлены другие причины возникновения заболевания, не связанные с коллагеном I типа (однако эти причины встречаются крайне редко).

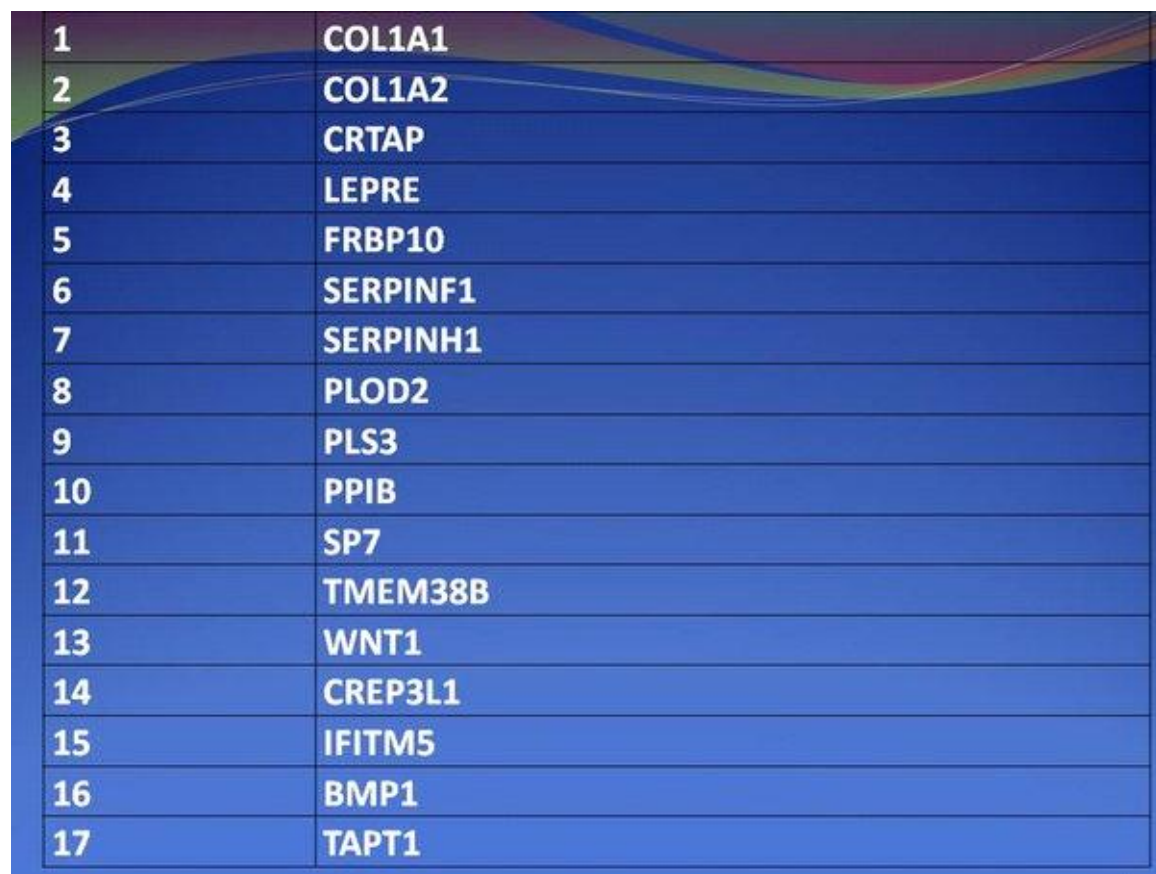
### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

В 1979 году Sillence и др. (1979г.) была предложена классификация несовершенного остеогенеза основываясь на клинических, рентгенологических данных 180 пациентов которые были обследованы в Австралии. Пациенты были разделены в 4 группы, 1 тип несовершенного остеогенеза характеризуется средней степенью тяжести заболевания, с голубыми склерами, с аутосомно-доминантным типом наследования. 2 тип перинатально-летальный тип, подразделен на субтипы 2-А,-В и -С на основе рентгенологических данных [Sillence et al., 1984], при данном типе наблюдаются тяжелые деформации и укорочения конечностей, часто наблюдается летальный исход, вследствие респираторных осложнений. 3 тип прогрессивно деформирующий, характеризуется значительными деформациями костей, тяжелым сколиозом. 4 тип – с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется нормальными склерами. Генетическим дефектом в 90% случаях заболевания являются мутации в двух генах коллагена первого типа –  $\alpha 1$  цепи (COL1A1) и  $\alpha 2$  цепи (COL1A2), которые обычно передаются от родителей к детям, изучены более 1,500 доминантных мутаций приводящие к данной патологии. Однако, у некоторых пациентов не наблюдалось генетических дефектов в COL1A1 и COL1A2 генах и не отмечалось наследственного характера.

**Так какие гены поражены, вследствие которых возникает заболевание??**

В 2006 году впервые выявлена мутация в гене (CRTAP) ответственный за аутосомно-рецессивный тип несовершенного остеогенеза (т.е. не прослеживается наследственный характер заболевания, возник впервые в семье), в результате которого возникает тяжелое течение заболевания. В дальнейшем и до настоящего времени выявлено дополнительно 14 мутаций. Таким образом, общее количество мутаций ответственные за проявление заболевания несовершенного остеогенеза

17 и это еще не все выявленные мутации, по мнению ученых их гораздо больше. Это значит только одно, что мы в целом не знаем полностью природу возникновения несовершенного остеогенеза. С каждым выявленным геном, изучается его роль в развитии заболевания, которое расширяет знания о работе регуляции костной ткани. Полученные данные позволяют разработать некоторые фармакологические препараты. Необходимы дальнейшие исследования и анализы для понятия природы заболевания, что бы в будущем получилось разработать терапию которая была эффективна и безопасна. Все эти данные в будущем могут стать хорошей базой информации для разработки клеточной и генной терапии, но к сожалению данный вид терапии еще находится на очень ранних стадиях развития.



|    |          |
|----|----------|
| 1  | COL1A1   |
| 2  | COL1A2   |
| 3  | CRTAP    |
| 4  | LEPRE    |
| 5  | FRBP10   |
| 6  | SERPINF1 |
| 7  | SERPINH1 |
| 8  | PLOD2    |
| 9  | PLS3     |
| 10 | PIIB     |
| 11 | SP7      |
| 12 | TMEM38B  |
| 13 | WNT1     |
| 14 | CREP3L1  |
| 15 | IFITM5   |
| 16 | BMP1     |
| 17 | TAPT1    |

Первичная диагностика несовершенного остеогенеза основывается, прежде всего, на клинических проявлениях. Но сложно диагностировать легкие и средние по тяжести формы заболевания у новорожденных и маленьких детей. Диагностика требует консультации таких специалистов, как генетик, ортопед, эндокринолог и др. Лабораторные исследования помогут ИСКЛЮЧИТЬ наличие других заболеваний, предоставят информацию для дальнейшего медикаментозного лечения и, иногда, подтвердят диагноз путем выявления генных мутаций. Процесс диагностики сложен и должен включать в себя следующие этапы (следующие этапы в других рубриках):

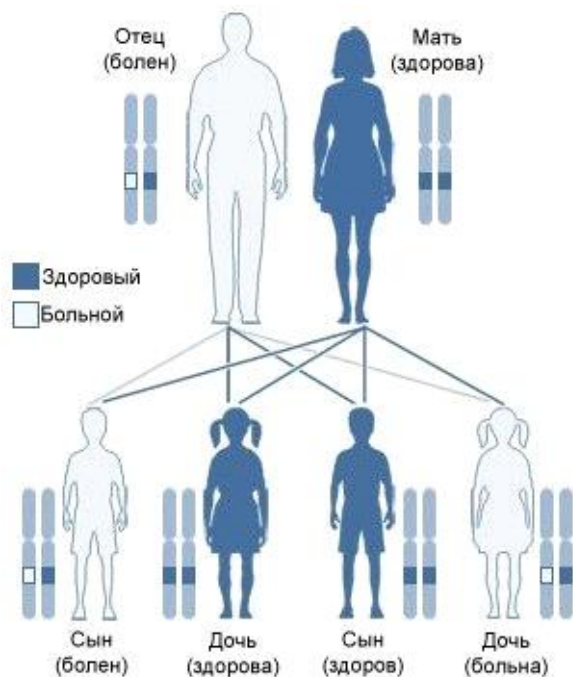
1. Формирование полной медицинской истории, оценки семейной истории. Учитывая что несовершенный остеогенез ГЕНЕТИЧЕСКОЕ наследственное заболевание, которое возникает в следствие мутации в гене - ответственный за синтез коллагена I типа, необходимо иметь информацию о самой генетике, как происходит наследование заболевания.

### Что такое гены?

Гены это единицы которые несут в себе наследственную информацию – ДНК, контролирующая развитие определенного признака или свойств в организме. Каждый ребенок получает две копии каждого гена от каждого из родителя. Иногда происходит нарушение структуры генов вследствие мутации (причины которых не известно до настоящего времени), который приводит к нарушению передачи информации и тем самым, приводит к нарушению исполнения функции клеток,

нарушается  
Разберем  
какие  
их  
гены  
бывают  
и  
нормальная  
как  
они  
работают.  
наследуются.

### Доминантный тип наследования:



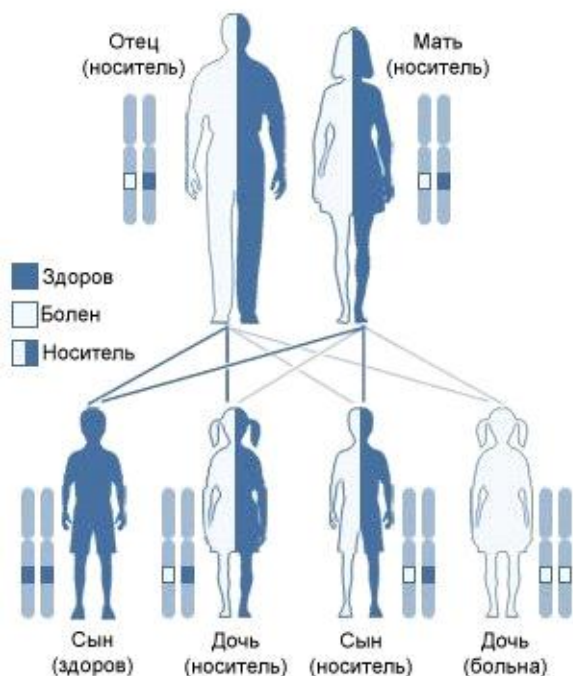
90% случаев несовершенного остеогенеза передается по данному типу наследования. Когда ген с доминантной (от лат. *dominans* «господствующий») мутацией, данная мутация начинает подавлять здоровый ген. При доминантных генетических дефектах возникает 2 сценария:

1. Доминантный ген в с мутацией кодирует клетки, но клетки образуют collagen с дефектами (в следствие мутации в гене – неправильная информация). Здоровый ген неся в себе правильную информацию кодирует клетки для образования collagen нормального качества. В итоге, в организме наблюдается нарушение качество collagen, что наблюдается при II, III и IV типе несовершенного остеогенеза.

2. Иногда мутация в доминантном гене, приводит к тому что клетки не в состоянии производства collagen, но здоровый ген продолжает свою

функцию в производстве collagen. Тем самым, в организме имеется collagen нормального качества, однако недостаточного количества, что и наблюдается при I типе несовершенного остеогенеза.

### Рецессивный тип наследования



В 10% случаях несовершенный остеогенез наблюдаются рецессивные мутации. Обе копии гена должны быть с мутациями у человека, чтобы иметь генетическое заболевание, т.е. родители могут не иметь симптомов генетического заболевания (потому что они имеют только один дефектный ген), но они являются носителями заболевания. С каждой беременностью, существует 25-процентная вероятность того, что ребенок получит два измененных гена, по одному от каждого родителя. В этом случае, ребенок будет иметь генетическое нарушение. Существует 50-процентная вероятность, что ребенок получит только один измененный ген, в этом случае он или она будет носителем (как и его родители), без симптомов заболевания.

### Таким образом, можно выделить 3 пути развития заболевания у ребенка

1. Прямое унаследование от родителя  
Человек с несовершенным остеогенезом имеет два гена, которые ответственны за синтез collagen 1 типа, один из которых мутированный – несет мутацию, а второй нормальный. Каждый

раз, при зачатие ребенка, каждый из родителей передает один из двух генов своему будущему ребенку. Поэтому, имеется 50% риск передачи гена с мутацией ребенку. Даже если у ребенка будет та же мутация вызывающая НО как у родителя, симптомы и проявления заболевания у ребенка могут быть менее тяжелыми или могут быть более тяжелыми чем у родителя. Если в родителе с несовершенным остеогенезом передал здоровый ген, то данный ребенок будет здоровым и он не сможет передавать болезнь по своей линии (потому что у него нет мутации)

2. **Спонтанная доминантная мутация**  
Около 25 % детей с несовершенным остеогенезом родились в семьях без отягощенного наследственного анамнеза по данному заболеванию. Это происходит за счет «новых», «спонтанных» доминантных мутаций. Учитывая, что у ребенка имеется доминантная мутация, он или она может в 50% случаях передать заболевания своим детям.

3. **Мозаицизм**  
Во многих семьях, без отягощенного семейного анамнеза, рождается ребенок с несовершенным остеогенезом, есть ли риск рождение и второго больного ребенка? Если один из детей в семье болеет с Н.О., риск развития заболевания у другого ребенка в данной семье варьирует от 0% до 50%, в зависимости от доли родительских гамет, которые имеют мутацию в мозаичном паттерне (Мозаичный паттерн или Мозаицизм – означает что, человек у которого есть мутация вызывающая НО, но эта мутация находится не во всех клетках, а в определенных).

### **Если оба родителя болеют несовершенным остеогенезом**

В таких случаях существует 75% риска, что ребенок унаследует одну или два мутированных гена, т.е. 25% что ребенок унаследует мутированный ген матери с несовершенным остеогенезом (и здоровый ген отца), 25% что ребенок унаследует мутированный ген отца с несовершенным остеогенезом (и здоровый ген матери) и 25% что ребенок унаследует оба мутированных гена родителей.

Также, важно запомнить, что наличие одной и той же мутации в семейной линии (напр. у бабушки, у матери и у ребенка одна мутация), не вызывает заболевание в одинаковой степени проявлений. Напр. в клинике наблюдается семья, заболевание имеется в трех поколениях, однако у бабушки не было не одного клинически диагностированного перелома, но есть голубые склеры и низкий рост, у матери около 20 переломов, которые начались в возрасте 1 года, а у ребенка уже 7 переломов к 5 месяцам жизни. Также имеются много примеров, когда у ребенка с клиническими проявлениями характерная для III типа, выявлена мутация которая ранее описана у ребенка с I типов несовершенного остеогенеза. Это значит, что генетика и клинические проявления не всегда коррелируют одинаково.

*Данная информация была подготовлена врачом педиатром, сотрудником ФГБНУ «Научного центра здоровья детей» Яхяевой Гузал Тахировной.*

**Возникли вопросы??**

**Пишите, мы  
постараемся на них  
ответить**

**Для более детальной  
информации пожалуйста  
обращайтесь:**

**ФГБНУ «Научный  
центр здоровья детей»  
г. Москва,  
Ломоносовский  
проспект 2, стр. 1, 119991  
Тел: 8 (926) 109-64-42  
8 (916) 764-78-44  
e-mail: [guzall\\_2404@mail.ru](mailto:guzall_2404@mail.ru)**

