



УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-197-201>

Несовершенный остеогенез в семье с новым вариантом в гене *COL1A1* и гонадным мозаицизмом: описание клинического случая

Забудская К.Г.¹, Восканян А.Э.¹, Курамагомедова Р. Г.², Рыжкова О.П.¹

¹Медико-генетический научный центр (МГНЦ) им. академика Н.П. Бочкова
Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2

РЕЗЮМЕ

Несовершенный остеогенез (НО) – генетически гетерогенное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются склонность к рецидивирующим патологическим переломам и прогрессирующая деформация скелета. В клинической практике встречаются случаи, когда у родителей пробанда отсутствуют явные признаки заболевания, несмотря на наличие нескольких пораженных детей, что может указывать на гонадный мозаицизм – состояние, при котором каузативный вариант присутствует только в части половых клеток родителя.

Гонадный мозаицизм остается недостаточно изученным механизмом наследования моногенных заболеваний, что создает сложности в генетическом консультировании и оценке репродуктивных рисков. В случае НО этот феномен может объяснять спорадические случаи или рекуррентные рождения больных детей у клинически здоровых родителей.

В статье представлен клинический случай семьи, в которой у пробанда и его младшей сестры диагностирован *COL1A1*-ассоциированный НО, тогда как родители и другие дети не имеют признаков заболевания. На основании клинических и генетических данных обсуждается вероятность гонадного мозаицизма у одного из родителей, а также рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики, тактики ведения пациентов и медико-генетического консультирования семьи.

Это наблюдение подчеркивает важность молекулярно-генетического тестирования не только пробанда, но и его родителей для уточнения механизма наследования и прогнозирования рисков повторных случаев заболевания в семье.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, гонадный мозаицизм, *COL1A1*

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (протокол № 4/1 от 19.04.2021).

Для цитирования: Забудская К.Г., Восканян А.Э., Курамагомедова Р.Г., Рыжкова О.П. Несовершенный остеогенез в семье с новым вариантом в гене *COL1A1* и гонадным мозаицизмом: описание клинического случая. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):197–201. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-197-201>.

✉ Забудская Ксения Геннадьевна, ishirolapov@mail.ru

Osteogenesis imperfecta in a family with a novel variant in the *COL1A1* gene and gonadal mosaicism: a clinical case

Zabudskaya K.G.¹, Voskanyan A.E.¹, Kuramagomedova R.G.², Ryzhkova O.P.¹

¹ N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics
1 Moskvorechye St., 115522 Moscow, Russian Federation

² Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
2 Taldomskaya St., 125412 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a clinically heterogeneous genetic disorder whose primary clinical manifestations include susceptibility to recurrent pathological fractures and progressive skeletal deformities. In clinical practice, cases are observed where the proband's parents show no overt signs of the disease despite having multiple affected children. This may suggest gonadal mosaicism – a condition in which the causative variant is present only in a subset of parent's germ cells.

Gonadal mosaicism remains an understudied inheritance mechanism in monogenic diseases, complicating genetic counseling and reproductive risk assessment. In OI, this phenomenon may account for sporadic cases or recurrent births of affected children to clinically healthy parents.

This article presents a case report of a family in which the proband and his younger sister were diagnosed with *COL1A1*-associated OI, while the parents and other children showed no disease manifestations. Based on clinical and genetic data, the likelihood of gonadal mosaicism in one parent is discussed, along with considerations for differential diagnosis, patient management strategies, and family genetic counseling.

This case highlights the importance of molecular genetic testing not only for the probands but also for their parents to clarify the inheritance mechanism and predict the risks of disease recurrence in the family.

Keywords: osteogenesis imperfecta; gonadal mosaicism; *COL1A1*

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at N.P.Bochkov Research Center for Medical Genetics (Minutes No. 4/1 dated April 19, 2021).

For citation: Zabudskaya K.G., Voskanyan A.E., Kuramagomedova R.G., Ryzhkova O.P. Osteogenesis imperfecta in a family with a novel variant in the *COL1A1* gene and gonadal mosaicism: a clinical case. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-5-13>.

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез (НО), также известный как болезнь «хрустального человека», представляет собой заболевание соединительной ткани, которое характеризуется хрупкими костями и подверженностью переломам. У людей с НО обычно низкая костная масса, они подвержены переломам длинных костей, компрессии позвонков, различным костным деформациям, сколиозу и дефициту роста. Несовершенный остеогенез также может привести

к ряду внескелетных проявлений, включая голубые склеры, потерю слуха, нарушение дентиногенеза, базилярную инвагинацию, сердечно-сосудистые и легочные аномалии [1].

Оценочная распространенность НО составляет приблизительно 0,4–1,1 на 10 тыс. человек на основе данных обследования населения и регистров пациентов [2–4].

Около 90% случаев вызвано гетерозиготными патогенными вариантами в генах *COL1A1* и *COL1A2*, которые кодируют коллаген I типа ($\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепи

соответственно) [1, 5]. Оставшиеся 10% случаев НО вызваны патогенными вариантами в «неколлагеновых» генах НО с аутосомно-рецессивным (*P3H1, CRTAP, SPARC, TENT5A, KDELR2, BMP1, TMEM38B, CREB3L1, SERPINH1, PHLDB1, WNT1, SP7, PPIB, MESD, SERPINF1, FKBP10, CCDC134*), X-сцепленным рецессивным (*MBTPS2*) и аутосомно-доминантным (*IFITM5*) типом наследования (по данным базы OMIM®) [6].

Коллаген I типа является основным белковым компонентом внеклеточного матрикса в костях, коже и сухожилиях и в основном секретируется остеобластами, дермальными фибробластами и теноцитами. Тройная спираль коллагена I типа состоит из двух $\alpha 1$ -цепей и одной $\alpha 2$ -цепи, которая играет важную роль в стабильности всей молекулярной структуры коллагена. В целом варианты в гене *COL1A1* вызывают более тяжелый клинический фенотип, чем варианты в гене *COL1A2*, что можно объяснить молекулярной формулой белка коллагена I типа, которая подразумевает наличие мутантной цепи в 75 и 50% тройных спиралей коллагена из-за дефектов в цепях $\alpha 1$ и $\alpha 2$ соответственно [5, 7].

Согласно наблюдениям S.M. Ruott и соавт., в 32% семей с бессимптомными родителями и первым ребенком с НО, заболевание рецидивировало у последующих детей [8]. Рецидив НО у sibсов объясняется аутосомно-рецессивным типом наследования или родительским гонадным мозаицизмом, который, по оценкам, составляет 5–8% во всех случаях НО [9–12].

Мозаицизм представляет собой генетический феномен, при котором в организме одного индивида сосуществуют две или более клеточных популяций с различными генотипами. В контексте НО это означает, что каузативный вариант присутствует лишь в определенной части клеточного пула. Особый клинический интерес представляет гонадный мозаицизм – специфическая форма мозаицизма, при которой генетическая аномалия обнаруживается исключительно в части половых клеток (гамет), тогда как соматические клетки остаются генетически нормальными.

Данное обстоятельство имеет принципиальное значение для генетического консультирования, поскольку клинически здоровый родитель с гонадным мозаицизмом может передавать патогенный вариант потомству, что объясняет возникновение спорадических случаев НО в семьях без отягощенного анамнеза. При этом степень риска передачи варианта варьирует в зависимости от пропорции пораженных гамет в половых железах, что создает существенные сложности при оценке репродуктивных рисков. Механизм возникновения мозаицизма связан с постзиготическими вариантами нуклеотид-

ной последовательности, возникающими на ранних стадиях эмбрионального развития, что подчеркивает необходимость применения современных методов молекулярно-генетической диагностики для точного определения характера и распространенности мозаицизма в каждом конкретном случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пробанд: мальчик, 7 лет. Семейный анамнез: родители в смешанном браке (мать – татарка, отец – казах). Имеет старшего брата и двух старших сестер (клинически здоровы), а также одну младшую сестру (2,5 года), у которой отмечаются голубоватые склеры и был перелом костей голени в возрасте до 1 года. Акушерско-гинекологический анамнез матери: 8 беременностей (5 родов, 3 аборта). Данная беременность седьмая, протекала на фоне анемии и токсикоза. Перинатальный период: роды 4-е, срочные, самостоятельные. Масса ребенка при рождении – 3 450 г, длина – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. При рождении выявлена кефалогематома. Моторное и психоречевое развитие пробанда соответствовало возрасту.

Основные жалобы: множественные переломы (6 эпизодов), снижение зрения. Переломы в анамнезе: 11 мес – перелом левой большеберцовой кости, 1 год 4 мес – перелом правой большеберцовой кости, 2 года – консолидированный перелом обеих костей правой голени, 3 года и 5 лет – повторные переломы правой голени, 5 лет 8 мес – закрытый перелом обеих костей левой голени со смещением, 6 лет 1 мес – впервые клинически установлен диагноз «несовершенный остеогенез», тогда же начата терапия бисфосфонатами.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Денситометрия (на фоне терапии бисфосфонатами): выявлено снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) – Z-score = –2,1. Минеральная плотность костной ткани в режиме протокола TOTAL BODY не снижена (Z-score –0,3).

Биохимический анализ крови: однократное снижение уровня ионизированного кальция до 1,02 ммоль/л (при норме 1,13–1,32), дефицит витамина D – 24,6 нг/мл, остальные показатели кальций-фосфорного обмена (щелочная фосфатаза, общий кальций, фосфор неорганический, паратгормон) – в норме.

Рентгенография костей голени: форма костей умеренно вальгусная; разрежение костной структуры с горизонтальными полосами склероза в метафизах. Тональная пороговая аудиометрия: патологии слуха не выявлено.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Антропометрические данные: окружность головы – 51 см ($-0,85$ SD), рост – 116 см ($-0,89$ SD), масса тела – 20 кг (ИМТ $-0,52$ SD). Лицевой фенотип: синофриз, серо-голубые склеры, длинные ресницы, уплощенная переносица. Другие особенности: выраженная гипермобильность суставов, гипертелоризм сосков, плоско-вальгусные стопы, нарушение осанки.

Течение заболевания: на фоне терапии бисфосфонатами новых переломов не зафиксировано, отмечается положительная динамика за счет увеличения минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника через год, увеличение Z-score L1–L4 до $-1,5$; в режиме протокола TOTAL BODY Z-score $-0,2$.

Для верификации клинического диагноза пробанду, его младшей сестре и родителям выполнено полногеномное секвенирование с анализом панели генов «Артрогрипоз и сходные фенотипы» в формате квадрата. Секвенирование проведено в сотрудничестве с ООО «Биотехнологический кампус» (Россия) в рамках национальной генетической инициативы «100 000+Я».

Анализ ДНК пациента и членов семьи (выделена из лимфоцитов периферической крови) проведен на генетическом анализаторе DNBSEQ-T7 (MGI, США) методом парно-концевого прочтения PE150. Для пробоподготовки была использована методика PCR-free с ферментативной фрагментацией (MGI).

Выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 39 гена *COL1A1* (chr17:50189527del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания (NM_000088.4: c.2679del, p.(Pro895LeufsTer213)). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v3.1.2). Варианты в гене *COL1A1* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с Osteogenesis imperfecta, type II (OMIM: 166210), Caffey disease (OMIM: 114000), Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 1 (OMIM: 130060), Osteogenesis imperfecta, type I (OMIM: 166200), {Bone mineral density variation QTL, osteoporosis} (OMIM: 166710), Combined osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome 1 (OMIM: 619115), Osteogenesis imperfecta, type IV (OMIM: 166220), Osteogenesis imperfecta, type III (OMIM: 259420). Глубина покрытия точки $\times 37$.

По совокупности сведений данный вариант классифицирован как вероятно патогенный (согласно «Руководству по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS)») [13]. Также

вариант выявлен в гетерозиготном состоянии у младшей сестры пробанда и не выявлен у отца и матери пробанда. На основании полученных данных предполагается гонадный мозаицизм у родителей. В настоящее время планируется исследование биоматериала отца (сперма) для поиска выявленного варианта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ клинического случая НО, ассоциированного с новым вариантом в гене *COL1A1* и предполагаемым гонадным мозаицизмом, демонстрирует сложности диагностики и медико-генетического консультирования при данной патологии. Выявление у пробанда и его сестры вероятно патогенного варианта при отсутствии клинических проявлений у родителей подтверждает необходимость тщательного генетического обследования всех членов семьи, включая поиск мозаичных форм, которые, по данным литературы, встречаются в 5–8% случаев НО [9, 10].

Предположение о гонадном мозаицизме существенно меняет оценку репродуктивных рисков. Эмпирический усредненный риск рецидива в семье с ребенком с аутосомно-доминантным заболеванием превышает общепопуляционный и составляет 1–3%, но в каждом конкретном случае на риск повторного заболевания влияет доля пораженных гамет, что создает значительные сложности при проведении генетического консультирования [14]. Важным аспектом является применение методов секвенирования нового поколения (NGS) с высоким покрытием для выявления низкоуровневого мозаицизма. Отцовский гонадный мозаицизм может быть обнаружен при молекулярно-генетическом анализе сперматозоидов [15]. Отдельной проблемой остается выявление материнского гонадного мозаицизма ввиду невозможности исследования яйцеклеток. Для пары с высоким риском гонадного мозаицизма (наличие нескольких больных детей) возможно применение методов экстракорпорального оплодотворения с ПГТ-М, инвазивной пренатальной диагностики.

Данное наблюдение подчеркивает важность разработки стандартизированных подходов к диагностике мозаичных форм НО, включая применение методов секвенирования, а также необходимость создания регистров пациентов с подобными случаями для лучшего понимания клинического значения различных уровней мозаицизма. Полученные результаты расширяют представления о генетической гетерогенности НО и подчеркивают важность междисциплинарного взаимодействия при ведении таких пациентов, что имеет существенное значение для совершенствования диагностических алгоритмов, оптимизации терапевтических подходов и улучшения качества

медико-генетического консультирования семей с подозрением на мозаичные формы заболевания.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением корреляции между уровнем мозаицизма и клиническими проявлениями, разработкой новых патогенетических методов лечения и совершенствованием протоколов ведения пациентов с редкими формами несовершенного остеогенеза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Chaugule S., Constantinou C.K., John A.A., Micha D., Eekhoff M., Gravalles E. et al. Comprehensive Review of Osteogenesis Imperfecta: Current Treatments and Future Innovations. *Hum. Gene Ther.* 2025;36(5-6):597–617. DOI: 10.1089/hum.2024.191.
2. Orioli I.M., Castilla E.E., Barbosa-Neto J.G. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J. Med. Genet.* 1986;23(4):328–332. DOI: 10.1136/jmg.23.4.328.
3. Stevenson D.A., Carey J.C., Byrne J.L., Srisukhumbowornchai S., Feldkamp M.L. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012;158A(5):1046–1054. DOI: 10.1002/ajmg.a.35327.
4. Andersen P.E., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clinical Genetics.* 1989;36(4):250–255. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb03198.x.
5. 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.
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Available: 2025 Jul. 14. URL: <https://omim.org/>
7. Li L.J., Lyu F., Song Y.W., Wang O., Jiang Y., Xia W.B. et al. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2019;132(2):145–153. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000013.
8. Pyott S.M., Pepin M.G., Schwarze U., Yang K., Smith G., Byers P.H. Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance. *Genet. Med.* 2011;13(2):125–130. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318202e0f6.
9. Chen C.P., Lin S.P., Su Y.N., Chern S.R., Su J.W., Wang W. Prenatal diagnosis of recurrent autosomal dominant osteogenesis imperfecta associated with unaffected parents and paternal gonadal mosaicism. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2013;52(1):106–109. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.01.013.
10. Zhytnik L., Simm K., Salumets A., Peters M., Märtson A., Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020;15(1):128. DOI: 10.1186/s13023-020-01404-w.
11. Cohn D.H., Starman B.J., Blumberg B., Byers P.H. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). *Am. J. Hum. Genet.* 1990;46(3):591–601.
12. Sharma A., George L., Erskin K. Osteogenesis imperfecta in pregnancy: two case reports and review of literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001;56(9):563–566. DOI: 10.1097/00006254-200109000-00022.
13. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
14. Bernkopf M., Abdullah U.B., Bush S.J., Wood K.A., Ghaffari S., Giannoulatou E. et al. Personalized recurrence risk assessment following the birth of a child with a pathogenic de novo mutation. *Nat. Commun.* 2023;14(1):853. DOI: 10.1038/s41467-023-36606-w.
15. Yang X., Breuss M.W., Xu X., Antaki D., James K.N., Stanley V. et al. Developmental and temporal characteristics of clonal sperm mosaicism. *Cell.* 2021;184(18):4772–4783.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.024.

Информация об авторах

Забудская Ксения Геннадьевна – врач лабораторный генетик, МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, г. Москва, ksenya-zabudskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1290-574X>

Восканян Анаит Эдуардовна – врач-генетик, МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, г. Москва, voskanyan@med-gen.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>

Курамагомедова Рабиат Газимагомедовна – врач педиатр, педиатрическое отделение врожденных и наследственных заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, kuramagomedova.r@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0198-2053>

Рыжкова Оксана Петровна – канд. мед. наук, начальник информационно-аналитического отдела, зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики, МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, г. Москва, ryzhkova@dnalab.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

✉ **Забудская Ксения Геннадьевна**, ksenya-zabudskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 16.07.2025;
одобрена после рецензирования 02.09.2025;
принята к публикации 04.09.2025