

УДК 616.7-055.5/.7-018.4-009.12-053.2-07
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569365>

Клинический случай



Фенотипическая вариабельность у детей с синдромом Брука 2-го типа: клинические наблюдения

С.И. Трофимова¹, Е.А. Коченова¹, О.Е. Агранович¹, Д.С. Буклаев¹,
Е.С. Меркурьева², Т.В. Маркова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

² Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Синдром Брука представляет собой редкое заболевание, при котором симптомы несовершенного остеогенеза сочетаются с тяжелыми врожденными контрактурами суставов, кожными птеригиумами, низким ростом, тяжелыми деформациями конечностей и прогрессирующим сколиозом. Две его формы, синдром Брука 1-го и 2-го типов, схожи по клиническим проявлениям, наследуются аутосомно-рецессивно и обусловлены патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в генах *FKBP10* и *PLOD2* соответственно.

Клинические наблюдения. В статье демонстрируются фенотипические и рентгенографические признаки, а также лабораторные показатели родных брата и сестры с синдромом Брука 2-го типа: мальчика 10 лет и девочки 13 лет, рожденных от здоровых родителей в близкородственном браке. У мальчика наблюдались врожденные сгибательные контрактуры коленных и локтевых суставов, небольшое количество переломов, в течение жизни сформировался тяжелый кифосколиоз. У девочки врожденных контрактур суставов не было, отмечались кифосколиоз, более выраженный остеопороз и большее количество переломов в анамнезе по сравнению с младшим братом.

Обсуждение. Представленные нами случаи показывают значительную фенотипическую внутрисемейную вариабельность синдрома Брука 2-го типа, обусловленного вновь выявленным гомозиготным вариантом с.1885A>G (p.Thr629Ala) в гене *PLOD2*, —различную степень остеопороза, а также наличие и выраженность контрактур.

Заключение. Клинические наблюдения рассмотрены с целью привлечения внимания к редкой патологии и расширения знаний врачей об изменчивости клинических проявлений синдрома Брука. Для своевременной диагностики синдрома Брука и определения прогноза развития заболевания, а также выработки обоснованной тактики лечения пациента необходимо проведение молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: синдром Брука; несовершенный остеогенез; артрогрипоз; коллаген; контрактуры; остеопороз; переломы; кифосколиоз; ген *FKBP10*; ген *PLOD2*.

Как цитировать

Трофимова С.И., Коченова Е.А., Агранович О.Е., Буклаев Д.С., Меркурьева Е.С., Маркова Т.В. Фенотипическая вариабельность у детей с синдромом Брука 2-го типа: клинические наблюдения // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2023. Т. 11. № 4. С. 537–545.
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569365>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569365>

Case Report

Phenotypic variability in children with Bruck syndrome type 2: Clinical cases

Svetlana I. Trofimova¹, Evgeniia A. Kochenova¹, Olga E. Agranovich¹, Dmitry S. Buklaev¹, Elena S. Merkuryeva², Tatiana V. Markova²

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bruck syndrome is a rare disorder that features osteogenesis imperfecta, combined with severe congenital joint contractures often with pterygia, short stature, severe limb deformities, and progressive scoliosis. Its two forms, Bruck syndrome types 1 and 2, have similar clinical manifestations without osomal recessive inheritance and are caused by pathogenic variants of the nucleotide sequences in the *FKBP10* and *PLOD2* genes, respectively.

CLINICAL CASES: The article demonstrates phenotypic and radiographic features as well as laboratory values of siblings with Bruck syndrome type 2 (a 10-year-old boy and a 13-year-old girl) born to healthy parents in a consanguineous marriage. The boy had congenital flexion contractures of the knee and elbow joints, few fractures, and severe kyphoscoliosis. The girl had no congenital joint contractures but had kyphoscoliosis, more severe osteoporosis, and a history of having more fractures than her younger brother.

DISCUSSION: The cases demonstrated the significant phenotypic intrafamilial variability of Bruck syndrome type 2, caused by a newly identified homozygous variant c.1885A>G (p.Thr629Ala) in *PLOD2*, which consists of varying degrees of osteoporosis, and the presence and severity of contractures.

CONCLUSIONS: The description of the given clinical observation was made to draw attention to a rare pathology and expand doctors' knowledge about the variability of clinical manifestations of Bruck syndrome. Genetic diagnostics is necessary for the timely diagnosis of Bruck syndrome, determining the prognosis and developing patient management techniques.

Keywords: Bruck syndrome; osteogenesis imperfecta; arthrogryposis; collagen; contractures; osteoporosis; fractures; kyphoscoliosis; *FKBP10* gene; *PLOD2* gene.

To cite this article

Trofimova SI, Kochenova EA, Agranovich OE, Buklaev DS, Merkuryeva ES, Markova TV. Phenotypic variability in children with Bruck syndrome type 2: Clinical cases. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(4):537–545. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569365>

Received: 13.09.2023

Accepted: 23.10.2023

Published: 20.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Брука — редкое заболевание, при котором симптомы несовершенного остеогенеза сочетаются с тяжелыми врожденными контрактурами суставов, сходными с таковыми при артрогрипозе [1–3]. Несовершенный остеогенез — генетически гетерогенное заболевание, обусловленное преимущественно нарушением синтеза коллагена I типа, характеризующееся частыми переломами, голубыми склерами и в некоторых случаях потерей слуха [2]. У пациентов с синдромом Брука помимо хрупких костей выявляют тяжелые двусторонние контрактуры суставов, кожные птеригиумы, низкий рост, тяжелые деформации конечностей и прогрессирующий сколиоз.

Синдром Брука объединяет два редких аутосомно-рецессивных заболевания, схожих по клинической картине, но обусловленных патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в двух разных генах. Синдром Брука 1-го типа вызван биаллельными вариантами в гене *FKBP10* (OMIM#607063), отвечающем за синтез FK506-связывающего белка 10, действующего как шаперон, который взаимодействует с лизилгидроксилазой-2 (LH2) и регулирует ее активность. При синдроме Брука 2-го типа обнаруживают биаллельные варианты в гене *PLOD2* (OMIM#601865), который играет ключевую роль в синтезе лизилгидроксилазы-2. Дефицит костно-специфической тепопептидной лизилгидроксилазы-2 приводит к недостаточному гидроксилированию лизина в тепопептиде коллагена и, как следствие, уменьшению поперечных связей гидроксилизилпиридинолина и неправильному сшиванию костного коллагена [4–6].

Фенотипические различия между 1-м и 2-м типами синдрома Брука не описаны [7, 8]. Представляем клинические случаи синдрома Брука 2-го типа у сибсов (брат и сестра) со значительными различиями клинических проявлений.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Родители пациентов состоят в близкородственном браке, отец детей и дедушка детей по линии матери — двоюродные братья. Всего в семье трое детей: старший ребенок здоров, у двоих младших (мальчик и девочка) верифицирован синдром Брука 2-го типа. На момент написания статьи мать беременна четвертым ребенком. Родители детей здоровы. Диагноз подтвержден при секвенировании таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии. Анализ проводили на секвенаторе IonTorrent S5 со средним покрытием не менее 80, таргетных областей с покрытием не менее 20 ≥90–94 %. Первичную обработку данных секвенирования выполняли с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого IonTorrent. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора DNAEasy (QiaGen, Германия)

согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе Qubit2.0 с помощью реактивов (Qubit BR, Qubit HS) по стандартному протоколу производителя. Для пробоподготовки применена методика, основанная на мультиплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК. Популяционные частоты выявленных вариантов оценивали с использованием выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v2.1.1, клиническую релевантность обнаруженных вариантов определяли с привлечением базы данных OMIM, базы данных по патогенным вариантам HGMD® Professional, версия 2022.1. Патогенность и причину генетических вариантов анализировали в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [9]. Валидацию вариантов, выявленных у старшего ребенка, генотипирование его родителей и младшей сестры проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems). Последовательности праймеров выбирали согласно референтной последовательности целевых участков гена *PLD2* (NM_182943.3).

В результате исследования у одного из сибсов — мальчика — обнаружен описанный ранее, вероятно, патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 18 гена *PLD2* (OMIM#601865) в гомозиготном состоянии с.1885A>G, приводящий к замене аминокислоты треонина на аланин (p.Thr629Ala). У второго сибса — девочки — методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру подтверждено наличие этого же варианта в гене *PLD2* в гомозиготном состоянии, как и у брата, а их родители были гетерозиготными носителями обнаруженного варианта в гене *PLD2*. Кроме того, пренатальная диагностика плода позволила определить тот же вариант в гетерозиготном состоянии, что стало основанием для пролонгирования беременности.

Клинический случай 1

Девочка Х., от второй беременности, вторых срочных самостоятельных родов. Вес при рождении — 3900 г, рост — 52 см. Ортопедической патологии у ребенка выявлено не было. С рождения находится под наблюдением невролога (родовая травма центральной нервной системы). В возрасте одного года родители отметили, что ребенок перестал стоять, делать попытки ходить. В 3 года впервые произошел перелом левого бедра. В возрасте 4 лет выявлены компрессионные переломы позвонков Th_{xii}–L_i. С 6 до 8 лет перенесла три перелома (правой и левой бедренной кости). В шесть лет впервые выполнено комплексное обследование и обнаружено снижение минеральной плотности костей скелета. Для лечения остеопороза дважды в год проводили лекарственную терапию бисфосфонатами, которая способствовала уменьшению

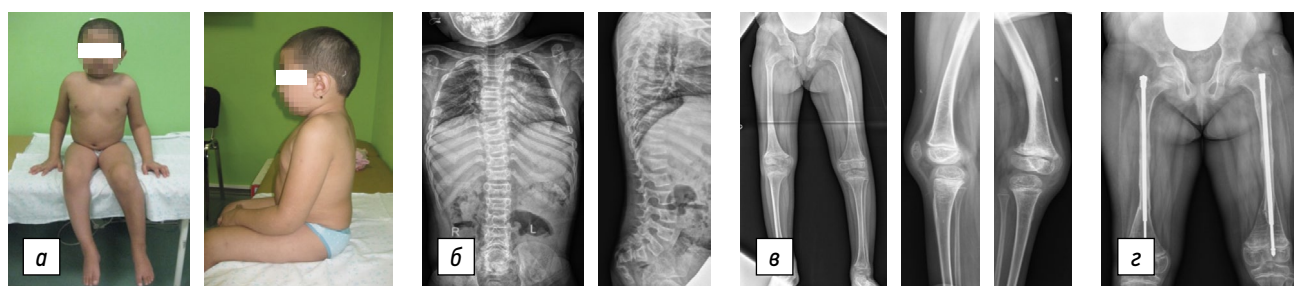


Рис. 1. Пациентка X., 8 лет, синдром Брука, тип 2: *а* — общий вид пациентки (не ходит); *б* — рентгенограммы позвоночника в переднезадней и боковой проекциях: фронтальное отклонение оси позвоночника — 10° , клиновидность позвонков; *в* — панорамная рентгенограмма нижних конечностей в переднезадней проекции — варусно-антекурвационная деформации бедренных костей; *з* — рентгенограмма бедренных костей в переднезадней проекции — интрамедуллярная фиксация телескопическим стержнем

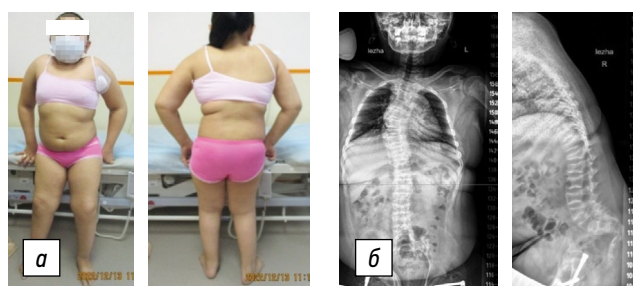


Рис. 2. Пациентка X., 13 лет, синдром Брука, тип 2: *а* — общий вид пациентки; *б* — переднезадняя и боковая рентгенограммы позвоночника: правосторонняя сколиотическая деформация — 40° , кифоз — 33° , платиспондилы, изменения крестцово-копчикового отдела

количества переломов. В возрасте 8 лет впервые проведено хирургическое лечение: корригирующая остеотомия правой и левой бедренной кости с фиксацией телескопическим стержнем (рис. 1). Сроки консолидации после остеотомии были стандартные.

В настоящее время девочке 13 лет. Телосложение гиперстеническое, рост низкий — 125 см. Ходит в пределах дома с использованием костылей. Голова расположена

по средней линии, шея короткая. Асимметрия нижней челюсти, смещение вправо. Ось позвоночника искривлена во фронтальной и сагиттальной плоскостях: кифосколиоз в грудопоясничном отделе, гиперлордоз в поясничном отделе. Движения в плечевых, локтевых и лучезапястных суставах не ограничены. Кисти в среднем положении. Вальгусная деформация правой нижней конечности. Сгибание в тазобедренных суставах — 90° , ротационные движения минимальные, умеренно болезненные. Дефицит разгибания в коленных суставах составляет 20° , сгибание возможно до 80° с двух сторон. Стопы в среднем положении.

На панорамной рентгенограмме позвоночника в переднезадней и боковой проекциях кифотическая деформация составляет 33° ($Th_{IX}-L_{II}$), сколиотическая — 40° ($Th_{IX}-L_{XII}$), крестец расположен горизонтально, копчик под углом 90° (рис. 2). На магнитно-резонансных томограммах кранио-вертебральной области обнаружена аномалия Арнольда — Киари I степени. Динамика показателей денситометрии в период с 6 до 13 лет представлена в табл. 1. Длительный перерыв в лечении с 9,5 до 11 лет привел к повторному снижению минеральной плотности костей скелета после длительного периода ее постепенного увеличения.

Таблица 1. Динамика показателей денситометрии пациентки X.

Возраст, лет	Скелет			L_1-L_{IV}		
	МПК, г/см ²	Z-критерий	%	МПК, г/см ²	Z-критерий	%
6	0,484	-3,2	74	0,381	-3,6	59
6,5	0,502	-2,8	76	0,394	-3,4	60
7	0,519	-2,6	78	0,463	-2,5	70
7,5	0,577	-1,7	84	0,537	-1,6	80
8	0,594	-1,6	85	0,590	-1,1	87
9	0,635	-1,2	88	0,639	-0,7	91
9,5	0,641	-1,4	86	0,619	-1,2	84
11	0,661	-1,7	83	0,616	-1,9	75
12	0,686	-1,9	81	0,588	-2,8	65
12,5	0,714	-1,8	82	0,777	-1,5	81
13	0,695	-2,2	79	0,797	-1,4	83

Примечание: МПК — минеральная плотность кости.



Рис. 3. Пациент И., 4 года, синдром Брука, тип 2: *а* — общий вид пациента; *б* — рентгенограммы позвоночника в переднезадней и боковой проекциях: кифоз — 45° , снижение высоты и клиновидность позвонков; *в* — панорамная рентгенограмма нижних конечностей в переднезадней и боковой проекциях: варусно-антекурвационная деформация бедренных костей

В анализе крови в начале лечения отмечался высокий уровень С-концевого телопептида (2,63 нг/мл при норме 1,63–1,94 нг/мл), в настоящее время произошла нормализация его уровня (1,68 нг/мл). Выраженный дефицит витамина D (последнее значение — 7,3 нг/мл при норме 30–80 нг/мл) сохранялся на протяжении всего срока наблюдения. Остальные показатели метаболизма костной ткани (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, остеокальцин, N-концевой пропептид, паратгормон) были в пределах нормы.

Клинический случай 2

Пациент И., от третьей беременности, третьих срочных самостоятельных родов. Вес при рождении — 2700 г, рост — 51 см. С рождения отмечались сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов под углом 90° , локтевой и подколенный кожный птеригиум, эквинувальгусные деформации стоп, кожные втяжения в области коленных суставов, выступающие лобные бугры и плагิโอцефалия. В возрасте одного года проведены этапное гипсование стоп, ахиллотомия с последующим ортезированием. В 2 года выполнено хирургическое вмешательство: заднемедиальный релиз на правой и левой стопе. В то же время с целью устранения сгибательных контрактур локтевых суставов проводили этапное гипсование. До лечения дефицит разгибания составлял 60° с двух сторон, после — 30° . В 3 года с целью устранения сгибательных контрактур коленных суставов выполнено

удлинение сгибателей голени с двух сторон с последующей коррекцией этапными гипсовыми повязками. Дефицит разгибания в коленных суставах до операции составлял 70° , в результате лечения достигнуто полное устранение контрактур. Сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов в процессе роста ребенка рецидивировали несколько раз, что потребовало проведения повторной коррекции с помощью этапного гипсования и последующего ортезирования. После устранения контрактур коленных суставов мальчик мог ходить с посторонней помощью в пределах дома, но терял способность к передвижению после рецидива. В возрасте 3 лет впервые произошел перелом левой бедренной кости в верхней трети. В результате комплексного обследования выявлено снижение минеральной плотности костной ткани (рис. 3). С четырехлетнего возраста по настоящее время для лечения остеопороза дважды в год осуществляли парентеральное введение бисфосфонатов, что способствовало уменьшению количества переломов. В возрасте 5 лет впервые выполнена хирургическая коррекция деформации бедренных костей: корригирующая остеотомия правой и левой бедренной кости на двух уровнях с фиксацией телескопическим стержнем. Сроки консолидации были стандартными.

В настоящее время мальчику 10 лет. Самостоятельно сидит, не ходит. Рост низкий — 116 см. Голова брахицефалической формы. Лицо симметричное, выступающие лобные бугры. Шея короткая. Ось позвоночника искривлена

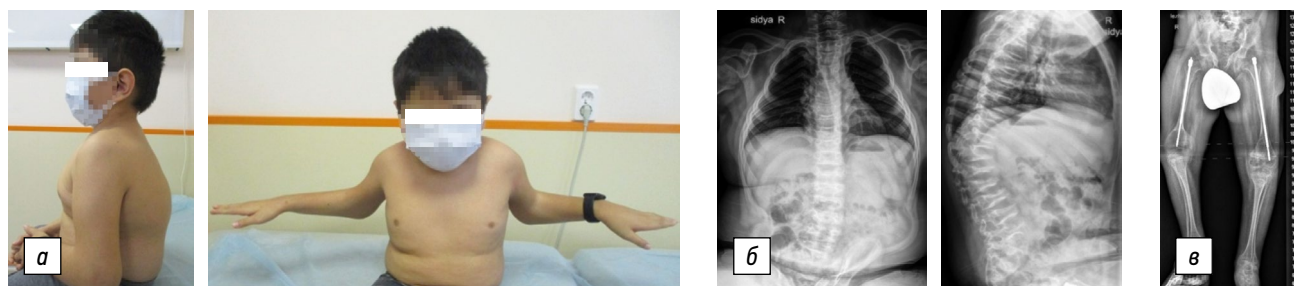


Рис. 4. Пациент И., 10 лет, синдром Брука, тип 2: *а* — общий вид пациента; *б* — рентгенограммы позвоночника в переднезадней и боковой проекциях: локальный патологический кифоз в грудном отделе — 45° со снижением высоты и клиновидностью тел позвонков, гиперлордоз в поясничном отделе, левосторонняя сколиотическая дуга в грудно-поясничном отделе — 26° ; *в* — панорамная рентгенограмма нижних конечностей в переднезадней проекции: интрамедуллярная фиксация бедренных костей телескопическими стержнями

Таблица 2. Динамика показателей денситометрии пациента И.

Возраст, лет	Скелет			L ₁ –L _{IV}		
	МПК, г/см ²	Z-критерий	%	МПК, г/см ²	Z-критерий	%
4	0,471			0,229		
5	0,490	–3,0	79	0,294	–5,1	47
5,5	0,517	–2,5	81	0,390	–3,6	61
6	0,531	–2,3	84	0,441	–2,5	69
6,5	0,548	–2,2	84	0,455	–2,5	70
8	0,611	–1,5	88	0,519	–1,9	76
9	0,609	–2,0	84	0,435	–3,0	61
9,5	0,668	–1,3	89	0,643	–0,9	87
10	0,647	–1,7	85	0,684	–0,6	92

Примечание: МПК — минеральная плотность кости.

в сагиттальной плоскости: шейный отдел выпрямлен, локальный кифоз в области грудопоясничного перехода, гиперлордоз в поясничном отделе; во фронтальной плоскости — левосторонняя сколиотическая деформация в грудопоясничном отделе. Длина верхних конечностей одинаковая. Движения в плечевых суставах не ограничены. Дефицит разгибания в локтевых суставах составляет 40° справа и 50° слева. Функция кисти не нарушена. Относительное укорочение левой нижней конечности на 2,5 см. Сгибательные контрактуры тазобедренных суставов — дефицит разгибания 40°, сгибание до 60° с двух сторон. Сгибательные контрактуры коленных суставов — дефицит разгибания 50°, сгибание до 80° с двух сторон. Эквино-вальгусная деформация обеих стоп.

На рентгенограммах позвоночника в прямой и боковой проекциях выявлены локальный патологический кифоз в грудном отделе 45°, платиспондилия, клиновидность тел позвонков, гиперлордоз в поясничном отделе, левосторонняя сколиотическая дуга в грудно-поясничном отделе 26° (рис. 4). Динамика данных денситометрии представлена в табл. 2. На протяжении всего периода наблюдения сохранялись выраженный дефицит витамина D (12 нг/мл при норме 30–80 нг/мл), а также повышение уровня С-концевого телопептида (до 2,6 нг/мл при норме 1,63–1,94 нг/мл) и N-концевого пропептида (1037 нг/мл в начале лечения, 649 нг/мл в настоящее время при норме 388–571,6 нг/мл). Остальные показатели метаболизма костной ткани (кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, остеокальцин, паратгормон) были в пределах нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Множественные врожденные контрактуры суставов с момента описания синдрома Брука в 1897 г. — основной дифференциальный критерий, позволяющий отличить его от несовершенного остеогенеза [2, 10].

У нашей пациентки примерно в возрасте 3 лет появилось заболевание, подобное несовершенному остеогенезу,

проявляющееся остеопорозом, частыми переломами и прогрессирующим сколиозом без контрактур крупных суставов и кожных птеригиев. Нетипичная клиническая картина не позволила врачам, наблюдавшим пациентку в тот период, поставить правильный диагноз. Ее младший брат с рождения получал лечение по поводу артрогрипоза. Синдром Брука мы заподозрили только тогда, когда произошел первый перелом. Наличие характерных признаков заболевания у мальчика (врожденные контрактуры и частые переломы) помогли предположить синдром Брука у его сестры, как только оба ребенка попали в поле нашего зрения. В результате молекулярно-генетического анализа у них обнаружен новый вариант с.1885A>G (p.Thr629Ala) в гене *PLOD2* в гомозиготном состоянии, а у здоровых родителей — в гетерозиготном состоянии, что подтвердило диагноз синдрома Брука 2-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Таким образом, при минимальной выраженности контрактур суставов дифференциальная диагностика между синдромом Брука и несовершенным остеогенезом без генотипирования затруднена. Протокол генетического исследования пациентов с остеопорозом должен включать диагностику синдрома Брука для постановки правильного диагноза и оценки прогноза для каждого пациента и его потомства [1, 3, 11, 12].

Описанные нами случаи демонстрируют фенотипическую внутрисемейную вариабельность синдрома Брука 2-го типа, которая заключается в различной степени остеопороза, а также наличии и выраженности контрактур. Фенотипические различия между братом и сестрой представлены в табл. 3.

В связи с редкой встречаемостью синдрома Брука не существует отдельных исследований по разработке принципов лечения этого заболевания. Применяемое в настоящее время лечение идентично тому, что используют при несовершенном остеогенезе [2]. Производят парентеральное введение бисфосфонатов и хирургическую коррекцию деформации костей конечностей с интраме-

Таблица 3. Фенотипические различия между братом и сестрой с синдромом Брука 2-го типа

Признак	Пациент И. (брат)		Пациентка Х. (сестра)	
	описание	возраст появления / развитие	описание	возраст появления / развитие
Контрактуры	Сгибательные контрактуры локтевых, коленных суставов, эквинусная контрактура голеностопных суставов с двух сторон	При рождении / после оперативного и консервативного лечения — временное улучшение, далее рецидив	Верхние и нижние конечности без контрактур	—
Деформация позвоночника	Локальный патологический кифоз в грудном отделе позвоночника 45°, платиспондиллия	К 9 годам / корсет	Локальный кифоз — 33° (Th _{IX} –L _I), сколиоз — 40° (Th _X –Th _{IXI}), платиспондиллия, аномалия развития крестцового отдела позвоночника, аномалия Арнольда – Киари	К 13 годам / консервативное лечение (лечебная физкультура, массаж)
Переломы	Три перелома правой и левой бедренных костей, компрессионные переломы грудных и поясничных позвонков	3 года, 5 лет	Шесть переломов: правой и левой бедренных костей, компрессионные переломы Th ₁₂ –L ₁	В 3 года, в 4, 7, 8 лет
Способность передвигаться	Может стоять, не может ходить	3 года/ ухудшение после переломов и рецидива контрактур	Может ходить	1 год / ухудшение после переломов
Рост	Низкий (<1-й перцентиль)	10 лет. Рост — 116 см	Низкий (<1-й перцентиль)	13 лет. Рост — 125 см
Черепно-лицевые аномалии	Плагиоцефалия, выступающие лобные бугры	С рождения	Асимметрия нижней челюсти, смещение вправо	С рождения
Данные денситометрии (последнее исследование)	Скелет: МПК — 0,714, Z-критерий –1,8; L _I –L _{IV} : МПК — 0,770, Z-критерий –1,5	10 лет	Скелет: МПК — 0,659, Z-критерий –2,2; L _I –L _{IV} : МПК — 0,797, Z-критерий –1,4	13 лет

дулярной фиксации. Эффективность такого лечения отмечена при том и другом заболевании, но синдром Брука ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом, что обусловлено контрактурами суставов [6]. Пациенты с частыми переломами ограничены в передвижении, а множественные контрактуры суставов еще в большей степени снижают их функциональную активность. Так, несмотря на хирургическую коррекцию деформаций конечностей, наблюдаемый нами пациент все еще не может ходить из-за рецидива сгибательных контрактур крупных суставов, а его сестра при худших показателях денситометрии и большем количестве переломов в анамнезе способна передвигаться самостоятельно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное в статье клиническое наблюдение пациентов с синдромом Брука 2-го типа, представленного в мировой научной литературе единичными случаями, подчеркивает уникальность подобных публикаций, посвященных орфанной патологии. У описанных нами пациентов с вновь выявленным вариантом в гене *PLOD2*

заболевание имело разные фенотипические проявления, что может затруднять своевременную диагностику и начало лечения. Молекулярно-генетическое исследование, особенно в случаях минимально выраженных контрактур суставов, нацелено на дифференциальную диагностику синдрома Брука и других сходных по клиническим проявлениям заболеваний для определения прогноза и наилучшей тактики ведения пациентов и других членов его семьи, а также эффективного медико-генетического консультирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Отсутствует.

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

Этическая экспертиза. Получено информированное согласие представителей пациентов на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и публикацию персональных данных.

Вклад авторов. С.И. Трофимова — разработка концепции, редактирование текста статьи, хирургическое лечение пациентов;

Е.А. Коченова — сбор данных, подготовка текста статьи, консервативное лечение пациентов; О.Е. Агранович — редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Д.С. Буклаев — редактирование текста статьи, хирургическое лечение пациентов; Е.С. Меркурьева, Т.В. Маркова — медико-генетическое

консультирование и обследование пациентов, редактирование текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mumm S., Gottesman G.S., Wenkert D., et al. Bruck syndrome 2 variant lacking congenital contractures and involving a novel compound heterozygous PLOD2 mutation // *Bone*. 2020. Vol. 130. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115047
2. Luce L., Casale M., Waldron S. A rare case of Bruck syndrome type 2 in siblings with broad phenotypic variability // *Ochsner J*. 2020. Vol. 20. No. 2. P. 204–208. DOI: 10.31486/toj.18.0145
3. McPherson E., Clemens M. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case // *Am. J. Med. Genet*. 1997. Vol. 70. No. 1. P. 28–31.
4. Bank R.A., Robins S.P., Wijmenga C., et al. Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or cartilage, in Bruck syndrome: indications for a bone-specific telopeptidylsyl hydroxylase on chromosome 17 // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1999. Vol. 96. P. 1054–1058. DOI: 10.1073/pnas.96.3.1054
5. Lietman C.D., Rajagopal A., Homan E.P., et al. Connective tissue alterations in Fkbp10^{-/-} mice // *Hum. Mol. Genet*. 2014. Vol. 23. No. 18. P. 4822–4831. DOI: 10.1093/hmg/ddu197
6. Moravej H., Karamifa H., Karamizadeh Z., et al. Bruck syndrome – a rare syndrome of bone fragility and joint contracture and novel homozygous FKBP10 mutation // *Endokrynol Pol*. 2015. Vol. 66. No. 2. P. 170–174. DOI: 10.5603/EP.2015.0024
7. Van der Slot A.J., Zuurmond A.M., Bardoel A.F.J., et al. Identification of PLOD2 as telopeptidylsyl hydroxylase, an important enzyme

- in fibrosis // *J. Biol. Chem*. 2003. Vol. 278. No. 42. P. 40967–40972. DOI: 10.1074/jbc.M307380200
8. Leal G.F., Nishimura G., Voss U., et al. Expanding the clinical spectrum of phenotypes caused by pathogenic variants in PLOD2 // *J. Bone Miner. Res*. 2018. Vol. 33. No. 4. P. 753–760. DOI: 10.1002/jbmr.3348
9. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet Med*. 2015. Vol. 17. No. 5. P. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
10. Буклаев Д.С., Костик М.М., Агранович О.Е., и др. Синдром Брука. Описание случая // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2015. Т. 3. № 3. С. 44–47. DOI: 10.17816/PTORS3344-47
11. Ha-Vinh R., Alanay Y., Bank R.A., et al. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2 // *Am. J. Med. Genet. A*. 2004. Vol. 1. No. 131(2). P. 115–120. DOI: 10.1002/ajmg.a.30231
12. Kelley B.P., Malfait F., Bonafe L., et al. Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome // *J. Bone Miner. Res*. 2011. Vol. 26. No. 3. P. 666–672. DOI: 10.1002/jbmr.250

REFERENCES

1. Mumm S, Gottesman GS, Wenkert D, et al. Bruck syndrome 2 variant lacking congenital contractures and involving a novel compound heterozygous PLOD2 mutation. *Bone*. 2020;130. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115047
2. Luce L, Casale M, Waldron S. A rare case of Bruck syndrome type 2 in siblings with broad phenotypic variability. *Ochsner J*. 2020;20(2):204–208. DOI: 10.31486/toj.18.0145
3. McPherson E, Clemens M. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *Am J Med Genet*. 1997;70(1):28–31.
4. Bank RA, Robins SP, Wijmenga C, et al. Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or cartilage, in Bruck syndrome: indications for a bone-specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(3):1054–1058. DOI: 10.1073/pnas.96.3.1054
5. Lietman CD, Rajagopal A, Homan EP, et al. Connective tissue alterations in Fkbp10^{-/-} mice. *Hum Mol Genet*. 2014;23(18):4822–4831. DOI: 10.1093/hmg/ddu197
6. Moravej H, Karamifar H, Karamizadeh Z, et al. S. Bruck syndrome – a rare syndrome of bone fragility and joint contracture and novel homozygous FKBP10 mutation. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):170–174. DOI: 10.5603/EP.2015.0024
7. Van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AF, Wijmenga C, et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an impor-

- tant enzyme in fibrosis. *J Biol Chem*. 2003;278(42):40967–40972. DOI: 10.1074/jbc.M307380200
8. Leal GF, Nishimura G, Voss U, et al. Expanding the clinical spectrum of phenotypes caused by pathogenic variants in PLOD2. *J Bone Miner Res*. 2018;33(4):753–760. DOI: 10.1002/jbmr.3348
9. Richards S, Aziz N, Bale S, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
10. Buklaev DS, Kostik MM, Agranovich OE, et al. Bruck syndrome: a case report. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2015;3(3):44–47. (In Russ.) DOI: 10.17816/PTORS3344-47
11. Ha-Vinh R, Alanay Y, Bank RA, et al. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genet A*. 2004;131(2):115–120. DOI: 10.1002/ajmg.a.30231
12. Kelley BP, Malfait F, Bonafe L, et al. Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):666–672. DOI: 10.1002/jbmr.250

ОБ АВТОРАХ

*** Светлана Ивановна Трофимова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин,
ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0003-2690-7842;
eLibrary SPIN: 5833-6770;
e-mail: trofimova_sv@mail.ru

Евгения Александровна Коченова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6231-8450;
eLibrary SPIN: 4346-5431;
e-mail: jsummer84@yandex.ru

Ольга Евгеньевна Агранович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6655-4108;
eLibrary SPIN: 4393-3694;
e-mail: olga_agranovich@yahoo.com

Дмитрий Степанович Буклаев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1868-3703;
eLibrary SPIN: 4640-6856;
e-mail: dima@buklaev.com

Елена Сергеевна Меркурьева, аспирант, врач-генетик;
ORCID: 0000-0001-6902-253X;
e-mail: elena.merkureva@gmail.com

Татьяна Владимировна Маркова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2672-6294;
eLibrary SPIN: 4707-9184;
e-mail: markova@med-gen.ru

AUTHOR INFORMATION

*** Svetlana I. Trofimova**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
address: 64-68 Parkovaya str., Pushkin, Saint Petersburg,
196603, Russia;
ORCID: 0000-0003-2690-7842;
eLibrary SPIN: 5833-6770;
e-mail: trofimova_sv@mail.ru

Evgeniia A. Kochenova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-6231-8450;
eLibrary SPIN: 4346-5431;
e-mail: jsummer84@yandex.ru

Olga E. Agranovich, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-6655-4108;
eLibrary SPIN: 4393-3694;
e-mail: olga_agranovich@yahoo.com

Dmitry S. Buklaev, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-1868-3703;
eLibrary SPIN: 4640-6856;
e-mail: dima@buklaev.com

Elena S. Merkuryeva, MD, PhD student, geneticist;
ORCID: 0000-0001-6902-253X;
e-mail: elena.merkureva@gmail.com

Tatiana V. Markova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-2672-6294;
eLibrary SPIN: 4707-9184;
e-mail: markova@med-gen.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author