

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Вальков Р.А.<sup>1</sup>, Амелина С.С.<sup>2</sup>, Зинченко Р.А.<sup>3,4</sup>, Ветрова Н.В.<sup>5</sup>, Пономарева Т.И.<sup>5</sup>, Михайлова Л.К.<sup>6</sup>, Гинтер Е.К.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-гл. ОАО «РЖД», Батайск, e-mail: rvalkov@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет МЗРФ, Ростов-на-Дону, e-mail: samelina@mail.ru;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>4</sup>ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО Академия биологии и биотехнологии «Южного федерального университета», Ростов-на-Дону, e-mail: natavetrova@mail.ru;

<sup>6</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» МЗРФ, Москва, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru

Представлены результаты генетико-эпидемиологического исследования несовершенного остеогенеза среди населения 12 районов Ростовской области, проведенного в период 2006–2016 гг. Исследование проведено в соответствии с протоколом, разработанным в ФГБНУ «МГНЦ». Численность обследованного населения составила 497460 человек (основное население более чем на 90 % представлена русскими). Первично было выявлено 30 больных из 19 семей с клиническими проявлениями несовершенного остеогенеза. Общая распространенность несовершенного остеогенеза в Ростовской области при этом первоначально составила 1:16582 (или 6,03 на 100000 населения). В дальнейшем, одна семья (3 больных), клиническое описание которой, а также сложность дифференциальной диагностики гнатодиафизарной дисплазии, в клинической картине которого ведущим симптомом у пациентов является несовершенный остеогенез, была исключена из данной группы, что повлияло на показатели распространенности несовершенного остеогенеза, которые окончательно составили 1:17766 (или 5,63 на 100000 населения).

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, распространенность, Ростовская область, гнатодиафизарная дисплазия.

## PREVALENCE OF OSTEOPENIA IMPERFECTA IN ROSTOV REGION

Valkov R.A.<sup>1</sup>, Amelina S.S.<sup>2</sup>, Zinchenko R.A.<sup>3,4</sup>, Vetrova N.V.<sup>5</sup>, Ponomareva T.I.<sup>5</sup>, Mikhailova L.K.<sup>6</sup>, Ginter E.K.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MSH "Road Clinical Hospital Art. Rostov-Ch. JSC "Russian Railways", Botaisk, e-mail: rvalkov@mail.ru;

<sup>2</sup>The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: samelina@mail.ru;

<sup>3</sup>Federal state scientific budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics» Moscow, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: renazinchenko@mail.ru;

<sup>5</sup>Academy of Biology and Biotechnologies, Southern Federal University, Rostov-on-Don, e-mail: natavetrova@mail.ru;

<sup>6</sup>Federal state budgetary Institution «Central Research Institute N.N. Priorova» Health Ministry, Moscow, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru

The results of the genetic and epidemiological study of imperfect osteogenesis among the population of 12 districts of the Rostov Region conducted in the period 2006 -2016 are presented. The study was conducted according to the protocol developed in FSSBI "RCFMG". Was study population of 12 districts Rostov region. The number of the surveyed population was 497.460 people (the general population by more than 90 % is represented by Russian). Primarily, 30 patients from 19 families with clinical manifestations of imperfect osteogenesis were identified. The total prevalence of imperfect osteogenesis in the Rostov region initially amounted to 1: 16582 (or 6.03 per 100,000 population). Later, one family (3 patients), whose clinical description, as well as the complexity of differential diagnostics of gnathodiaphysal dysplasia, in the clinical picture of which the imperfect osteogenesis was the leading symptom in patients, was excluded from this group, which affected the prevalence of imperfect osteogenesis, which finally Were 1: 17766 (or 5.63 per 100,000 population).

Keywords: Osteogenesis imperfecta, prevalence, Rostov region, gnathodiaphysal dysplasia.

Несовершенный остеогенез (НО) – это группа наследственных заболеваний скелета,

связанная с врожденными генерализованными нарушениями соединительной ткани, характеризующимися тяжелым остеопорозом и хрупкостью костей. В зависимости от типа НО может наблюдаться такая симптоматика и признаки, как задержка умственного развития, несовершенный дентиногенез, голубые склеры, потеря слуха, низкий рост, сколиоз, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи и связок и др. [8].

Распространенность и частота заболевания по данным различных авторов варьирует в широких пределах. Так, по данным Carter С.О. (1977) [5], частота заболевания составляет 0,4 на 10000 новорожденных. Распространенность заболевания, по данным Orfanet (по состоянию на ноябрь 2016 г.) [9], составляет 10,0 на 100000 населения.

В российских популяциях распространенность НО с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования составляет: в республиках Адыгея (1:65000), Саха Якутия (1:7869), Башкортостан (1:24824), Татарстан (1:52316), Удмуртия (1:22194), Марий Эл (1:57190), Костромская (1:74080), Тверская (1:25333) области [1,2].

В настоящее время, в соответствии с Международной номенклатурой наследственных заболеваний скелета 2015 г. [4], выделяют пять основных типов несовершенного остеогенеза (НО), каждый из которых объединяет в себе группу моногенных заболеваний с преимущественно схожей клинической картиной: недеформирующая форма НО, тип 1 (АД тип наследования), пренатальная летальная форма НО, тип 2 (АД, аутосомно-рецессивный (АР) тип наследования), постепенно деформирующий тип НО, тип 3 (АД, АР), умеренная форма НО, тип 4 (АД, АР), НО с кальцификацией межосных мембран и/или гипертрофированными костными мозолями, тип 5 (АД).

По данным Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), 2017 г. [7] с учетом генетической гетерогенности различают 17 вариантов (типов) изолированного НО. Как основное проявление, либо как один из ведущих симптомов заболевания встречается в 87 нозологиях.

**Цель исследования.** Показать важность детального мультидисциплинарного подхода к диагностике наследственных остеохондродисплазий ввиду возможного выраженного внутрисемейного клинического полиморфизма на примере описания клинического случая несовершенного остеогенеза, сочетающегося с новообразованиями цемента зуба у пациентов одной семьи, а также его влияние на изменение показателей распространенности и отягощенности наследственных остеохондродисплазий в Ростовской области, в частности, несовершенного остеогенеза, при адекватной дифференциальной диагностике клинически схожей патологии.

#### **Материалы и методы исследования**

Настоящее медико-генетическое обследование населения 12 районов Ростовской

Области (РО): Цимлянский, Волгодонской, Егорлыкский, Целинский, Матвеево-Курганский, Родионово-Несветайский, Миллеровский, Тарасовский, Дубовский, Зимовниковский, Красносулинский и Мясниковский проведено в 2006 г. согласно протоколу (возможность выявления 3000–3500 различных наследственных болезней) генетико-эпидемиологических исследований, разработанному в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (ФГБНУ «МГНЦ») [1,2]. Суммарная численность обследованного населения составила 497,460 тыс. человек (основное население области более чем на 90 % представлено русскими). Все пациенты осмотрены генетиком, педиатром, неврологом, ортопедом и офтальмологом для выявления сопутствующей патологии. В дальнейшем, согласно методологии протокола, из общего числа выявленных больных были выделены пациенты с наследственными остеохондродисплазиями (НОХД). Для диагностики НОХД, помимо данных клинического осмотра, оценивали результаты рентгенологических методов исследования, ультразвукового исследования (УЗИ) крупных суставов, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентген-компьютерной томографии (РКТ) различных сегментов и отделов опорно-двигательного аппарата. Весь спектр диагностированных НОХД распределяли в соответствии с Международной номенклатурой наследственных заболеваний скелета 2015 [4].

### **Результаты и обсуждение**

В рамках проведенного медико-генетического исследования выявлен широкий спектр моногенной наследственной патологии (МНП), сопровождающейся различными нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата.

Нозологический спектр НОХД составил 110 заболеваний – 40 заболеваний с изолированным поражением опорно-двигательного аппарата и 70 нозоформ, входящих в состав наследственных синдромов (472 больных). Симптомы нарушения опорно-двигательного аппарата отмечались у 31,87 % пациентов с МНП. Из них пациенты с изолированным поражением опорно-двигательного аппарата (279 больных) составили 18,84 % от общего числа больных с МНП, с наследственными синдромами (193 пациента) – 13,03 %. Соотношение изолированных и синдромальных форм в группе больных с НОХД (472 пациента из 317 семей) составило 59,11 % (279 больных) и 40,89 % (193 больных) соответственно. Среди широкого разнообразия выявленных нозологических форм с признаками НО выявлено 19 семей (29 больных) с АД типом наследования и 1 семья (1 больной) с АР типом наследования. Общая распространенность НО заболевания составила 1:16582 (или 6,03 на 100000 населения).

Для большинства пациентов с диагностированным НО были характерны такие симптомы, как некоторое укорочение и искривление конечностей, саблевидная деформация костей голени, кифосколиоз, деформации грудной клетки, тонкая, легкоранимая кожа,

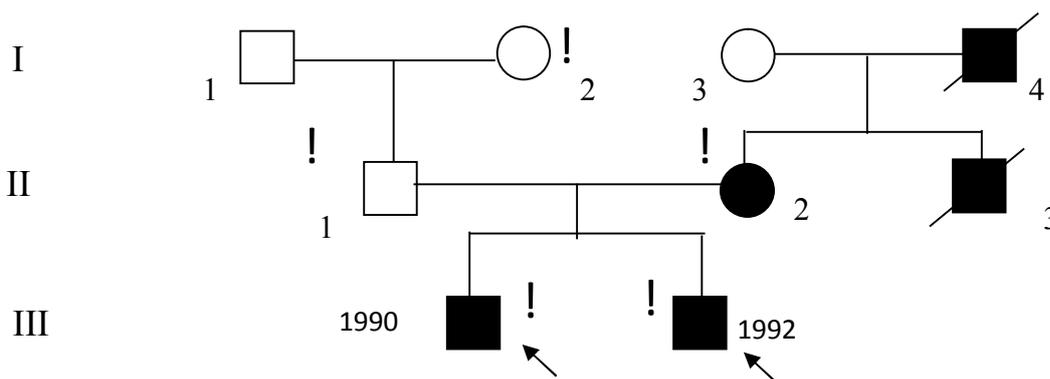
умеренная гипермобильность суставов. Одним из патогномичных признаков были голубые склеры. Умственное развитие у всех больных в пределах возрастной нормы. В анамнезе – частые переломы, возникающие от незначительной травмы, при этом тяжесть переломов не соответствовала степени травмы. При рентгенологическом обследовании определялись косвенные признаки остеопороза, истончение кортикального слоя, тонкие диафизы с расширенными метафизами, консолидированные переломы и костные мозоли, изменения со стороны тел позвонков (двояковогнутые формы). Данная симптоматика позволила предположить у больных с АД типом наследования наличие НО тип I.

В дальнейшем, при тщательном анализе полученных клинических, анамнестических и генеалогических данных был выявлен интересный случай, с первично диагностированным НО, сочетанным с доброкачественной опухолью нижней челюсти (по данным предоставленной на момент осмотра медицинской документации – цементома) и аномалиями длинных трубчатых костей (хрупкость/множественные переломы и изогнутость большеберцовых костей) (1 семья, 3 больных). У членов семьи было взято письменное информированное согласие на участие в данном исследовании. По данным различных авторов [3,6,11,12,13], данное сочетание скелетных аномалий является крайне редким и требует дифференцировки между такими заболеваниями, как гнатодиафизарная дисплазия (GDD, OMIM#: 166260), гигантоформная цементома (GC, OMIM#: 137575), и McCune-Albright синдром (MAS или FD, OMIM#: 174800). Описание клинических случаев FD и GDD, а также их дифференциальная диагностика в литературе освещены крайне скудно [3,10,12]. По данным Е.И. Рогаева и соавт. 2016 г. [3], множественные патологические переломы в детском и подростковом возрасте одинаково характерны для FD и GDD. Дифференциальная диагностика их возможна при рентгенологическом исследовании. Наличие утолщения кортикального слоя в зоне диафиза и его искривление специфично для GDD. Интересно, что при GDD непосредственно процесс консолидации переломов не нарушен. При нем отсутствуют явления превдоартрозов и значимые деформации длинных трубчатых костей в зоне консолидированного перелома. Для внескелетных проявлений GDD характерно отсутствие изменений со стороны кожи и эндокринных нарушений, что позволяет дифференцировать ее от MAS синдрома. В описанных до настоящего времени семейных случаях GC часть членов семей имели переломы и схожую с GDD клиническую картину. Другая их часть – не имели переломов в анамнезе.

В обследованной нами семье оба пробанда имели нетипичную для НО схожую клиническую картину, которая была представлена выраженными саблевидными деформациями костей обеих голеней и незначительной деформацией костей предплечий, вследствие множественных переломов, возникавших при незначительных бытовых

нагрузках (приседания, подъем по лестнице и т.п.), наличием в анамнезе у обоих новообразований (цементом) верхней и нижней челюсти. Оба пробанда неоднократно прооперированы в Российском онкологическом Научном Центре им. Н.Н. Блохина (удаление опухоли, протезирование нижней челюсти), где первично (в 1993 г.) был выставлен и гистологически подтвержден диагноз: Гигантоформная цементома. Данный клинический случай был описан В.В. Рогинским и соавт., (2010) [12]. Старший брат оперирован по поводу цементомы (1993 – субтотальная резекция нижней челюсти, 1998 – рецидив опухоли и повторное вмешательство, 2004 – резекция опухоли верхней челюсти). В связи с множественными патологическими переломами, перемещался, используя ортопедическую трость. Младший брат передвигался только в инвалидной коляске, имел в анамнезе большее количество патологических переломов костей, дважды оперирован по поводу цементомы (2007 – субтотальная резекция нижней челюсти, 2009 – резекция опухоли верхней челюсти). Авторы сообщают, что за период наблюдения по поводу новообразований отмечалось прогрессирующее деформации груднопоясничного отдела позвоночника и длинных трубчатых костей, наличие патологических переломов предплечий и голени у обоих пробандов. Также, у пробандов не было выявлено каких-либо эндокринных нарушений и нарушений костного метаболизма. В связи с недостаточностью материально-технического оснащения, генетические исследования для дифференцировки и уточнения диагноза, в частности на наличие мутации в генах *GNAS1* и *TMEM16E*, не проводились. Кроме того, в статье представлена не полная родословная семьи – только два пораженных сибса, что было связано с психологической замкнутостью членов семьи и значительно затрудняло точную диагностику заболевания.

На момент нашего осмотра у старшего брата (Рис. 1, III-1) наблюдалась следующая клиническая картина: мальчик, нормального роста, с сохраненным интеллектом, без эндокринных нарушений и признаков соединительнотканной дисплазии, «саблевидная» деформация голени, имеет менее выраженные деформации и более социально адаптирован (передвигается при помощи ортопедической трости), чем его брат. Патологических переломов – 12. Нижняя челюсть протезирована после удаления цементомы.



*Рис. 1. Родословная семьи с гнатодиафизарной дисплазией*

У младшего брата (Рис. 1, III-2) выявлена более тяжелая клиническая картина: мальчик, нормального роста, с сохраненным интеллектом, без эндокринных нарушений и признаков соединительнотканной дисплазии, общее число патологических переломов – 14. Передвигается только с посторонней помощью в кресле-каталке. На рентгенограммах отмечаются множественные переломы костей голени, их грубая «саблевидная» деформация, остеопения костей голени и избыточные костные мозоли, а также переломы костей предплечья (Рис. 2). Нижняя челюсть также протезирована.

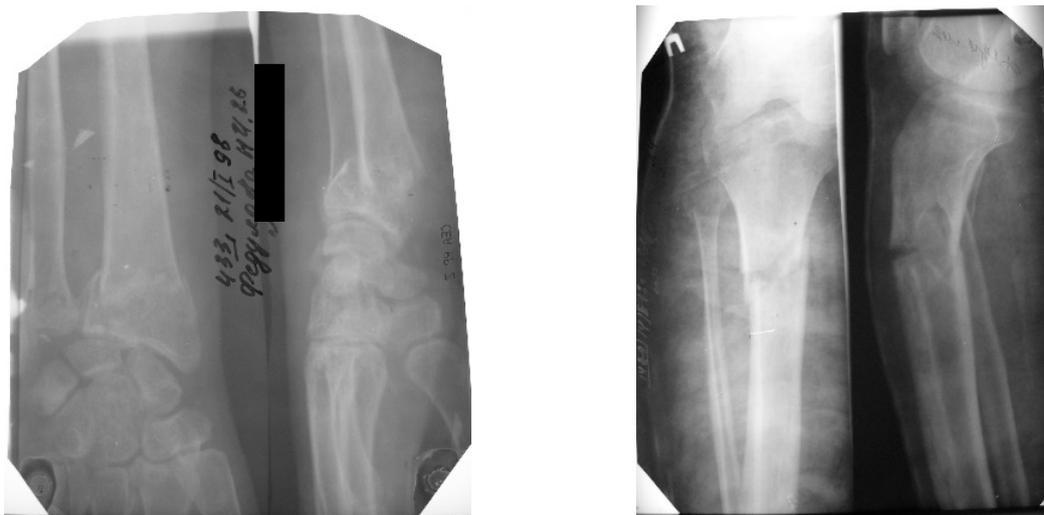


*Рис. 2. Переломы костей предплечья у пробанда Рис. 1, III-2*

При беседе с бабушкой (Рис. 1, I-3) и отцом (Рис. 1, II-1) пробандов составлена родословная и получена дополнительная информация о её муже, детях, в том числе матери и дяди пробандов. У отца (II-1) пробандов отмечались незначительные признаки соединительно-тканной дисплазии. Дед (I-1) и бабка (I-2) клинически здоровы.

Со слов бабушки, у её мужа были частые переломы, но не более 10, опухолей лицевого скелета не наблюдалось, умственно сохранен. Сын умер в возрасте 26 лет (Рис. 1, II-3). По согласованию с бабушкой пробандов просмотрена его медицинская карта, из которой следовало, что у него опухолей лицевого скелета не наблюдалось, а на основании частых переломов (15-17) поставлен диагноз: НО. Деформаций конечностей специфичных для пробандов («саблевидная» деформация голеней) не было.

У дочери (Рис. 1, П-2) переломы (6–7 в анамнезе) не сопровождались искривлением конечностей (рис. 3).



*Рис. 3. Рентгенограммы костей голени и коленных суставов матери пробандов*

Передвигается самостоятельно, без посторонней помощи. Была осмотрена лишь визуально, от детального клинического осмотра отказалась. Нижняя челюсть протезирована, прооперирована по поводу удаления цементомы, гистологически опухоль идентична таковой у обоих пробандов. Учитывая небольшое количество переломов, отсутствие деформаций конечностей, в 1994 г. ей был выставлен только диагноз: Цементома (черубизм).

Таким образом, всем пораженным членам данной семьи врачами различного профиля были выставлены различные диагнозы (на основании предоставленной медицинской документации): двум пробандам – гигантоформная цементома, их матери – черубизм, дяди - несовершенный остеогенез, больной дед по материнской линии за медицинской помощью по поводу переломов не обращался, лечился самостоятельно. С учетом данных анамнеза, генеалогического обследования, на основании полученных при объективном осмотре пробандов данных нами первично был установлен диагноз: семейная гигантоформная цементома (GC, OMIM#: 137575).

Проведенное Е.И. Рогаевым с соавт. 2016 г. [3] полноэкзомное исследование (ЕхoME), показало наличие гетерозиготной миссенс мутации с.1067G>A (p.Cys356Tyr) в гене ANO5 у обоих пробандов и первичный диагноз GC, был изменен на гнатодиафизарную дисплазию (GDD). Также, при ЕхoME-исследовании у обоих пробандов были выявлены еще две редкие гетерозиготные мутации в гене коллагена COL5A1 (с.1588G> A (p.Gly530Ser) и с.2852A> G (p.Asn951Ser)). На основании проведенных дополнительных исследований авторами было установлено, что обе эти редкие мутации могут наследоваться лишь по линии отца, что объясняет отсутствие внечерепных проявлений у матери. В свою очередь сочетание мутаций

в гене коллагена COL5A1 с мутацией ANO5 может объяснять более тяжелые проявления патологии у обоих sibсов, а также вариабельность клинических проявлений, не полностью укладывающихся в классическую картину НО, GC и GDD [3].

Полученные данные позволили исключить данную семью из расчетов отягощенности НО. В результате общая распространенность составила 1:18424, отягощенность – 5,43.

### **Заключение**

В результате проведенного генетико-эпидемиологического исследования и приведенного клинического примера показано изменение показателей отягощенности и распространенности (с 1:16582 и 6,03 до 1:18424 и 5,43) после адекватной дифференциальной диагностики всех случаев заболевания, а также необходимость по возможности полного обследования всех доступных для осмотра членов семьи пробанда с использованием современных методов исследования, в том числе молекулярно-генетических исследований (включая полноэкзомные исследования), для точной постановки диагноза, определения прогноза и тактики возможного лечения пробанда, корректного медико-генетического консультирования.

*Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов №17-04-00288, РНФ 17-15-01051.*

### **Список литературы**

1. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах // Медицинская генетика. – 2008. – Т.7, № 10. – С.20-29.
2. Мамедова Р.А. Влияние генетического дрейфа на территориальное распределение груза, а также спектр наследственных болезней: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1993. – 24 с.
3. Andreeva T.V., Tyazhelova T.V., Rykalina V.N., Gusev F.E., Goltsov A.Yu., Zolotareva O.I., Aliseichik M.P., Borodina T.A., Grigorenko A.P., Reshetov D.A., Ginter E.K., Amelina S.S., Zinchenko R.A. and Rogaev E.I. Whole exome sequencing links dental tumor to an autosomal-dominant mutation in ANO5 gene associated with gnathodiaphyseal dysplasia and muscle dystrophies // Sci Rep. – 2016. May 24; 6:26440.
4. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C., Lachman R., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Sangiorgi L., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Superti-Furga A., Warman M., Unger S. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision // Am J Med Genet Part A – 2015; A. – P.1–24.

5. Carter C.O. Monogenic disorders // *J Med Genet.* – 1977: Oct 14; – V.5. – P. 316.
6. Moshref, M. Autosomal dominant gigantiformcementoma associated with bone fractures. // *Am. J. Med. Genet. Part A.* – 2008:146A: – P. 644–648.
7. Online Mendelian Inheritance in Man [Электронный ресурс]. URL: <http://omim.org/> (дата обращения 15.02.2017).
8. Osteogenesis / Edited by Lin Y. – Croatia: InTech, 2012. – 308 с.
9. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order), November 2016 // Orphanet Reports Series: сайт. URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf) (дата обращения 15.02.2017).
10. Riminucci M. Gnathodiaphyseal dysplasia: a syndrome of fibro-osseous lesions of jawbones, bone fragility, and long-bone bowing // *J Bone Miner Res.* – 2001. – V.16. – P. 1710–1718.
11. Rossbach, H.-C. Familial gigantiformcementoma with brittle bone disease, pathologic fractures, and osteosarcoma: A possible explanation of an ancient mystery // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2005. – V.44. – P. 390–396.
12. Roginsky V.V., Ivanov A.L., Khonsari R.H. Recurring gnathodiaphyseal dysplasia in two Russian brothers // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2010. – V.39. – P. 397–401.
13. Wang H.W., Yu M., Qin X.J. & Zhang C. P. Familial gigantiformcementoma: distinctive clinical features of a large Chinese pedigree // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. V.53: – P. 83–85.