

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.06.89-91>

Современная стратегия диагностики наследственных системных скелетных дисплазий

Маркова Т.В.¹, Городилова Д.В.¹, Кенис В.М.², Мельченко Е.В.², Нагорнова Т.С.¹,
Рыжкова О.П.¹, Захарова Е.Ю.¹, Дадали Е.Л.¹, Куцев С.И.¹

1 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

2 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера Минздрава России
196603, г. Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64-68

Представлены результаты клинико-генетического анализа выборки 350 пациентов детского возраста с наследственными системными скелетными дисплазиями, для диагностики которых использован комплекс современных молекулярно-генетических методов, включающий массовое параллельное секвенирование. Приведены полученные данные о частоте и спектре моногенных форм наследственных системных скелетных дисплазий у российских пациентов. Разработана стратегия клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных системных скелетных дисплазий в детском возрасте, позволяющая оптимизировать поиск молекулярной причины заболевания.

Ключевые слова: наследственные системные скелетные дисплазии, массовое параллельное секвенирование, стратегия диагностики.

Для цитирования: Маркова Т.В., Городилова Д.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Нагорнова Т.С., Рыжкова О.П., Захарова Е.Ю., Дадали Е.Л., Куцев С.И. Современная стратегия диагностики наследственных системных скелетных дисплазий. *Медицинская генетика* 2025; 24(6): 89-91.

Автор для корреспонденции: Маркова Татьяна Владимировна; **e-mail:** markova@med-gen.ru

Финансирование. Исследование было выполнено в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.06.2025

Принята: 30.06.2025

Modern diagnostic strategy for hereditary systemic skeletal dysplasias

Markova T.V.¹, Gorodilova D.V.¹, Kenis V.M.², Melchenko E.V.², Nagornova T.S.¹,
Ryzhkova O.P.¹, Zakharova E.Yu.¹, Dadali E.L.¹, Kutsev S.I.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st, Moscow, 115522, Russian Federation.

2 – G.I. Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics
64-68, Parkovaya st, Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russian Federation.

This study presents the results of a clinical-genetic analysis conducted on a cohort of 350 pediatric patients with hereditary systemic skeletal dysplasias. Diagnosis was confirmed using a variety of molecular genetic methods, including massively parallel sequencing. The findings provide a detailed analysis of the prevalence and genetic spectrum of monogenic hereditary systemic skeletal dysplasias in Russian patients. Furthermore, a strategy for clinical and molecular genetic diagnosis of hereditary systemic skeletal dysplasias in pediatric patients has been developed, significantly improving the ability to identify the molecular cause of the disease.

Keywords: hereditary systemic skeletal dysplasias, massively parallel sequencing, diagnostic strategy.

For citation: Markova T.V., Gorodilova D.V., Kenis V.M., Melchenko E.V., Nagornova T.S., Ryzhkova O.P., Zakharova E.Yu., Dadali E.L., Kutsev S.I. Modern diagnostic strategy for hereditary systemic skeletal dysplasias. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(6): 89-91. (In Russ.)

Corresponding author: Tatyana V. Markova; **e-mail:** markova@med-gen.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Введение

Наследственные системные скелетные дисплазии (НССД) — большая генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся тяжелым поражением скелета в результате нарушения развития костно-хрящевой ткани, что приводит к ранней инвалидизацией пациентов, определяя существенную медико-социальную значимость проблемы [1]. В связи с этим, выработка стратегии их ранней и точной диагностики необходима для выбора тактики лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни пациентов. Современные возможности молекулярно-генетических технологий представляют сегодня реальную основу для решения этой проблемы [2, 3]. Целью настоящего исследования является анализ клинико-генетических характеристик НССД в выборке российских пациентов и создание стратегии их клинико-молекулярно-генетической диагностики у пациентов детского возраста.

Методы

Обследовано 350 пациентов детского возраста с клинико-рентгенологическими признаками НССД, находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ МГНЦ с 2020 по 2023 гг. Использованы клинико-генеалогический метод, рентгенологическое исследование скелета, а также комплексное молекулярно-генетическое обследование (поиск нуклеотидных вариантов в генах *FGFR3*, *COMP*, *SLC26A2*, *RMRP*, таргетное секвенирование панели 166 генов, экзомное и геномное секвенирование, валидация методом прямого секвенирования по Сэнгеру).

Результаты

В результате исследования молекулярная этиология заболевания установлена у 90% пациентов, обнаружено 199 вариантов нуклеотидной последовательности в 32 генах, ответственных за возникновение НССД, из них 101 выявлен впервые. Получены данные о частоте и спектре моногенных форм НССД, представленных 48 генетическими вариантами распространенных и редких нозологических форм, возникающих в детском возрасте. Показано, что у 67% российских пациентов генетические варианты НССД обнаружены в четырех генах: *FGFR3*, *COL2A1*, *SLC26A2*, *COMP*. Зарегистрированы четыре основные нозологические формы: ахондроплазия, псевдоахондроплазия, врожденная спондилоэпифизарная

дисплазия и множественная эпифизарная дисплазия. Определен вклад трех групп моногенных вариантов НССД, включающих 32 нозологические формы: с непропорциональной низкорослостью за счет преимущественного укорочения конечностей или туловища (65%), без значимого снижения роста (28%) и торакальные дисплазии с короткими ребрами (7%). В подгруппе пациентов с непропорциональной низкорослостью за счет укорочения конечностей 55 % составили случаи ахондроплазии и псевдоахондроплазии, обусловленные патогенными вариантами в генах *FGFR3* и *COMP*, а в подгруппе за счет укорочения туловища 54 % составили *COL2A1*-скелетные дисплазии. У большинства российских пациентов с врожденной спондилоэпифизарной дисплазией регистрировались патогенные варианты в гене *COL2A1*, приводящие к замене глицина в области тройного спирального домена коллагена II типа. Выявлено наличие рекуррентных вариантов в четырех генах (*FGFR3*, *COMP*, *TRPV4*, *SMARCA1*), ответственных за возникновение наиболее распространенных нозологических форм, первоочередный анализ которых позволяет повысить эффективность их молекулярно-генетической диагностики. В группе НССД без значимого снижения роста 55% случаев приходится на множественные эпифизарные дисплазии, из них в 40% случаев выявлены патогенные варианты в гене *SLC26A2*, ответственном за возникновение множественной эпифизарной дисплазии 4 типа с аутосомно-рецессивным наследованием. В гене *SLC26A2* вариант с.1957T>A в гомозиготном состоянии обнаруживался у 54 % российских пациентов с умеренно выраженными клиническими проявлениями множественной эпифизарной дисплазии 4 типа, сопровождающейся манифестацией в позднем детском возрасте. Изучены особенности клинических проявлений 22 редких и уникальных форм НССД, для диагностики которых использовались методы секвенирования полного генома и функционального анализа патогенности вновь выявленных нуклеотидных замен.

На основании полученных результатов разработана стратегия диагностики для трех групп НССД: с непропорциональной низкорослостью за счет укорочения конечностей и туловища, без значимого снижения роста и с узкой грудной клеткой (торакальные дисплазии с короткими ребрами). В основу клинико-молекулярно-генетической диагностики НССД в детском возрасте положены особенности фенотипических и рентгенологических характеристик отдельных генетических вариантов в структуре выделенных групп и наличия рекуррентных нуклеотидных вариантов в генах, ответственных за их возникновение.

Заключение

Созданная стратегия диагностики НССД с использованием современных молекулярно-генетических методов исследования позволяет оптимизировать поиск этиологического фактора отдельных нозологических форм НССД. Своевременная постановка диагноза позволит назначить эффективное лечение, направленное на предотвращение серьезных осложнений, возникающих по мере прогрессирования заболевания, и улучшит профилактику возникновения повторных случаев заболевания в этих семьях.

Литература/References

1. Unger S., Ferreira C.R., Mortier G.R. et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023;191(5):1164-1209.
2. Silveira K.C., Kanazawa T.Y., Silveira C. et al. Molecular diagnosis in a cohort of 114 patients with rare skeletal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2021;187(3):396-408.
3. Lv S., Zhao J., Xi L. et al. Genetics evaluation of targeted exome sequencing in 223 Chinese probands with genetic skeletal dysplasias. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:715042.