

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИСТЕМНЫХ СКЕЛЕТНЫХ ДИСПАЗИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

А.А. Лазаревич

*ГУ «Республиканский научно-практический центр Мать и дитя», Минск,  
Республика Беларусь*

**Резюме:** Описана эпидемиология системных скелетных дисплазий в Республике Беларусь. По данным Белорусского регистра врожденных пороков развития установлена популяционная частота данной патологии, составившая 2,2 случая на 10000 родов. Выявлены спектр и частоты отдельных нозологий скелетных дисплазий как у живорожденных так и у плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям. Наиболее частыми явились несовершенный остеогенез, ахондроплазия, танатофорная дисплазия.

**Ключевые слова:** системные скелетные дисплазии, частота, несовершенный остеогенез, ахондроплазия, танатофорная дисплазия, живорожденные, плоды, отцовский возраст.

**Summary:** We describe clinical epidemiology of skeletal dysplasias in Belarus. According to the Belarusian register of congenital malformations determined birth prevalence (2.2 cases per 10,000 births). Revealed the range and frequency of individual nosology skeletal dysplasias as in livebirths and in fetuses, aborted by medical and genetic reasons. The most frequent were osteogenesis imperfecta, achondroplasia, thanatophoric dysplasia.

**Key words:** skeletal dysplasias, birth prevalence, osteogenesis imperfecta, achondroplasia, thanatophoric dysplasia, livebirths, fetuses, paternal age.

**Введение.** Системные скелетные дисплазии (ССД) представляют собой генетически гетерогенную группу остеохондродисплазий, включающую, согласно Международной номенклатуре конституциональных нарушений развития костей 2010, 400 заболеваний [1]. По суммарным данным популяционная частота ССД в среднем составляет 2-3 случая на 10000, в том числе летальных ССД – 1 на 10000 [2]. Частота ССД может быть недооцененной из-за отсутствия патологоанатомической верификации диагноза. Данная патология у части плодов расценивается как задержка внутриутробного развития или множественные врожденные пороки развития (ВПР). В связи с большим разнообразием нозологических форм и сходностью фенотипических проявлений дифференциальная диагностика ССД достаточно проблематична. Чаще всего диагноз звучит как «неуточненная остеохондродисплазия», что затрудняет определение генетического прогноза при медико-генетическом консультировании (МГК). С учетом изложенного, очевидна актуальность проведенного исследования.

**Материалы и методы.** Популяционная частота (ПЧ) ССД, определялась по базе данных Белорусского регистра врожденных пороков развития (БР ВПР), который функционирует с 1979 года и охватывает всю территорию республики.

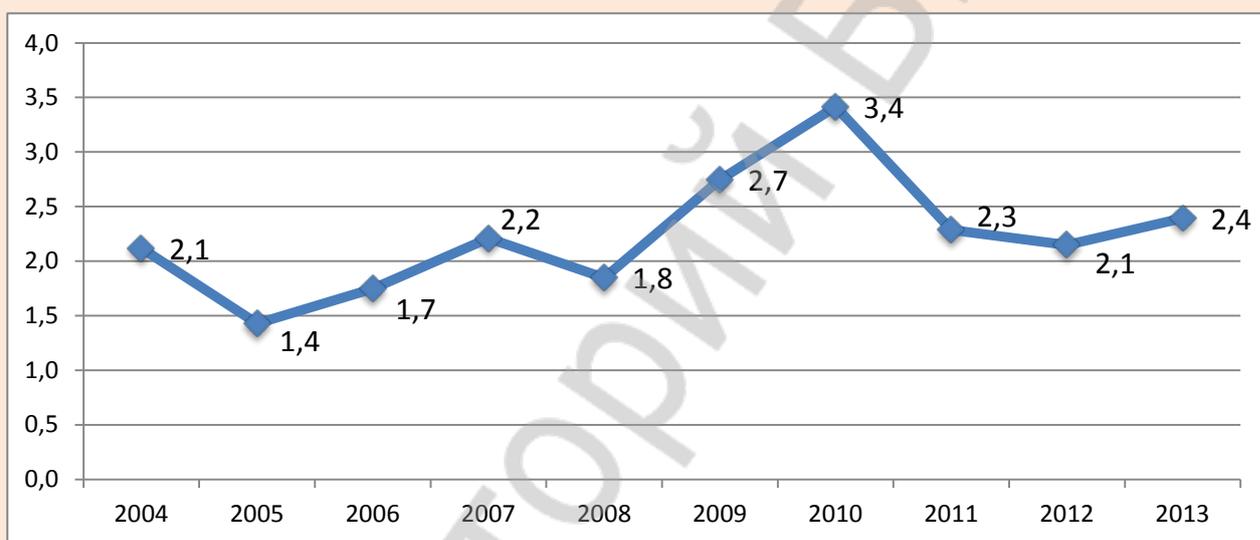
Количество родов и новорожденных за исследуемый период уточнялись по данным Министерства статистики и анализа Республики Беларусь (РБ).

Спектр ССД, выявляемых в 1 и 2 триместрах беременности уточнялся по генетическим картам беременных с выявленными ССД у плодов при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и по протоколам вскрытия плодов с верифицированными диагнозами ССД на основании патоморфологических, рентгенологических и / или гистологических данных в лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований РНПЦ «Мать и дитя».

Средний возраст отцов определялся путем случайной выборки по 100 историй родов за каждый год в период с 2009 по 2013 годы в архиве родильного дома РНПЦ «Мать и дитя».

Для статистического анализа полученных данных использовались следующие методы: для проверки характера полученных данных использовали критерий нормальности Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение или процентильном диапазоне. Для сравнения количественных данных использовали критерий Стьюдента, Манна-Уитни. Достоверная статистическая значимость считалась при  $p \leq 0,05$ .

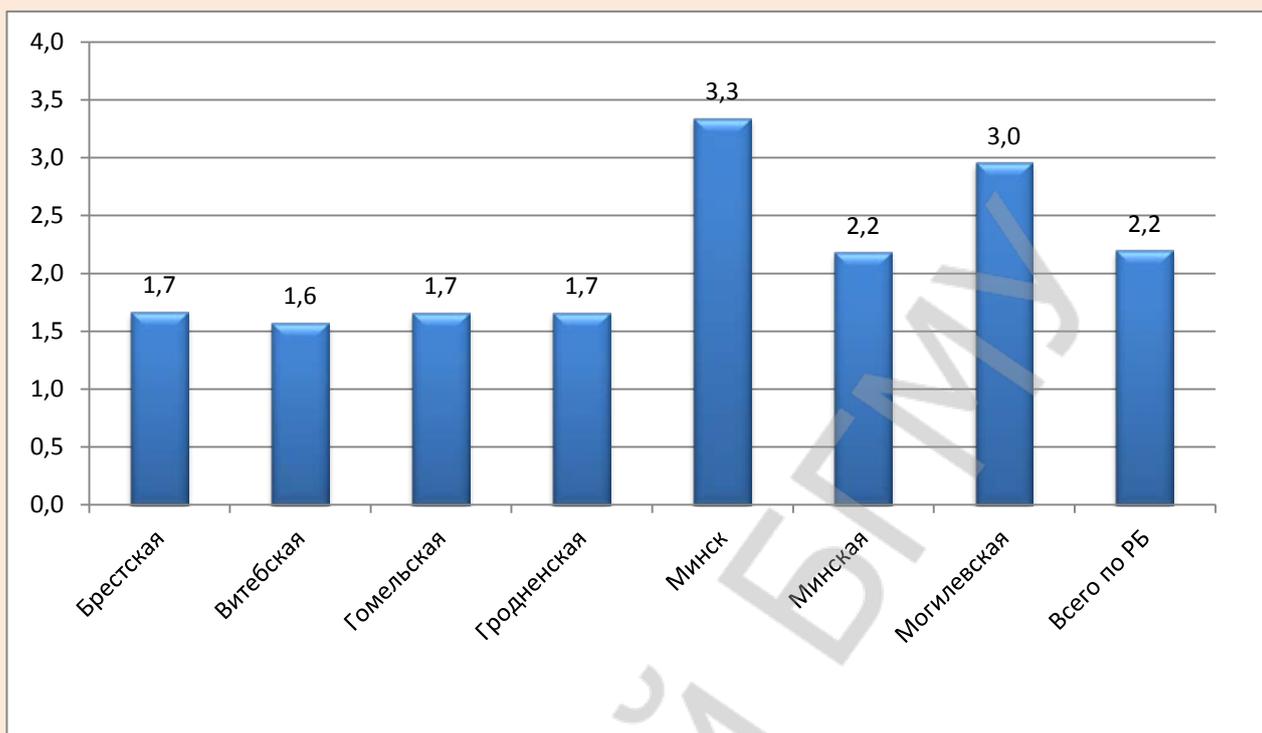
**Результаты и обсуждение.** За 10 летний период в РБ был зарегистрировано 237 случаев ССД. ПЧ которых, (исключая редуционные пороки) в РБ составила 2,2 на 10000 новорожденных. Динамика ПЧ в РБ представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Динамика популяционной частоты (на 10 000 новорожденных) системных скелетных дисплазий в Республике Беларусь в период с 2004 по 2013 годы.**

В 2009 и 2010 гг. в РБ зарегистрирован рост случаев ССД с 1,8 в 2008 г. до 3,4 на 10 000 новорожденных в 2010 г.

В целом, наиболее высокая частота ССД, представленная на рисунке 2, отмечена в г. Минске (3,3 на 10 000 новорожденных), что подтверждает гипотезу о существенном влиянии материально-технической базы на уровень регистрируемых частот.



**Рисунок 2 – Популяционная частота (на 10 000 новорожденных) системных скелетных дисплазий по областям РБ за период с 2004 по 2013 годы**

При исследовании исходов беременностей, показанных на рисунке 3, зарегистрирован рост доли прерванных случаев ССД с 26,3% в 2004 г. до 78,6% в 2013 г. Данный факт свидетельствует о значительном улучшении качества пренатальной диагностики и уменьшении срока гестации на момент выявления ССД (до 22 недель) у плода в РБ.



**Рисунок 3 – Процентное распределение исходов беременностей с системными скелетными дисплазиями по областям РБ за период с 2004 по 2013 годы.**

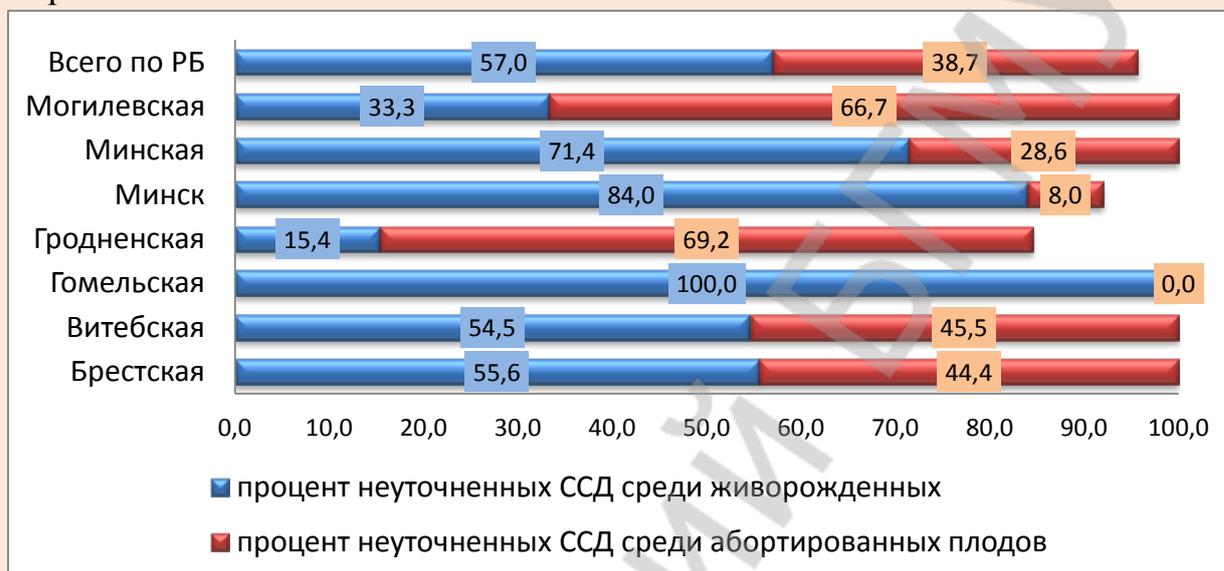
При анализе нозологической структуры ССД в РБ необходимо отметить, что по данным Белорусского регистра ВПР за период с 2004 по 2013 годы в 40% случаев диагноз звучит как «неуточненная остеохондродисплазия», что затрудняет проведение мониторинга частот отдельных нозологических форм и определение генетического прогноза при медико-генетическом консультировании. Это объясняется низким уровнем знаний врачей о данной группе заболеваний в связи с редкостью и в то же время большим разнообразием нозологических форм, сходностью фенотипических проявлений ССД. Это подчёркивает необходимость данного анализа для ориентации в этом многообразии патологий.

В разрезе областей РБ, показанной на рисунке 4, наибольший процент неуточненных остеохондродисплазий наблюдался в Гродненской (65%) и Могилевской (60%) областях, а наименьший – в г. Минске (22,6%).



#### Рисунок 4 – Процент диагноза «неуточненная остеохондродисплазия» по областям РБ за период с 2004 по 2013 годы.

При сравнении процента неуточненных диагнозов среди живорожденных и плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям, представленного на рисунке 5, наблюдалась неоднозначная картина.



#### Рисунок 5 – Процент диагноза «неуточненная остеохондродисплазия» по областям РБ за период с 2004 по 2013 годы среди живорожденных и плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям.

Так, в Могилевской и Гродненской областях неуточненных ССД значительно больше среди пренатально выявленных и абортированных случаев (66,7 и 69,2% соответственно). В других областях и по РБ в целом, неуточненные диагнозы преобладают среди живорожденных, что может быть связано с особенностями ведения Белорусского регистра ВПР, где регистрации подлежат, в случае врожденной аномалии, дети до 1 года, а клиническая картина легких, не летальных форм ССД, включающих около 400 заболеваний характеризуется широким полиморфизмом, и большим диапазоном в возрастном проявлении.

Для пренатальной диагностики особый практический интерес представляют тяжелые, летальные скелетные дисплазии. Меньше всего неуточненных ССД среди абортированных плодов в Гомельской области и г. Минске, что свидетельствует о стопроцентном патоморфологическом исследовании плодов, абортированных не только во 2-ом, но и в 1-ом триместрах беременности.

Соотношение полов среди всех случаев диагностики ССД (включая неуточненные остеохондродисплазии) составило 1:1 ( $p=0,032$ ).

Анализ спектра и частот нозологий ССД проведен на основе уточненных диагнозов отдельно среди живорожденных и абортированных

плодов. В таблице 1 приведены нозологии, установленные у живорожденных. Представлены частоты (в процентах и на 10000 новорожденных), тип наследования и соотношение полов. Наиболее частыми ССД среди живорожденных явились несовершенный остеогенез (без уточнения типа) (20,6%) и ахондроплазия (15,6%). Оценена частота мутаций G1138A, G1138C в гене FGFR3 рецептора фактора роста фибробластов 3 типа у пациентов с ахондроплазией. В 75% случаев с подозрением на ахондроплазию выявлена мутация G1138A в гене рецептора фактора роста фибробластов 3 типа (FGFR3). Мутация G1138C в гене FGFR3 в РБ не выявлена.

Таблица 1 – Спектр и частоты ССД, установленных у живорожденных.

Нозологическая форма	Количество	Тип наследования	Частота от всех ССД среди живорожденных (включая неуточненных),	Частота на 10000 новорожденных	Соотношение полов (М:Ж)
Ахондроплазия	16	АД*	15,6	0,2	1:1
Несовершенный остеогенез	20	АД АР*	20,6	0,2	2:1
Акродизостоз	3	АД	3,2	0,03	1:2
Хондрозктодермальная дисплазия	1	АР			М
Спондилоэпифизарная дисплазия	1	АД			М
Танатофорная дисплазия	1	АД			Ж
Синдром короткие ребра – полидактилии	1	АР			М

Примечание: АД\* - аутосомно-доминантный тип наследования, АР\* - аутосомно-рецессивный тип наследования

Беременность была доношенной в 77% случаев (средний вес при рождении  $3026,234 \pm 450,0$ ), преждевременные роды произошли у 23% женщин, из них плодом с чрезвычайно низкой массой тела в сроке до 32 недель – у 30,4% рожениц. 3 новорожденных умерли, мертворождение отмечено в 5 неуточненных случаях.

Спектр ССД, диагностированных у плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям, представлен в таблице 2 и на рисунке 6.

Таблица 2 – Спектр и частоты ССД, диагностированных у плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям

Нозологическая форма	Количество	Тип наследования	Частота от всех ССД прерванных (включая неуточненных), %	Частота на 10000 новорожденных	Соотношение полов (М:Ж)
Несовершенный остеогенез 2 тип	37	АД*,АР* *	27,4	0,4	2:1
Танатофорная дисплазия	23	АД	17,0	0,24	1:1
Диастрофическая дисплазия	4	АД	3,0	0,04	1:2
Кампомелическая дисплазия	4	АР	3,0	0,04	2:1
Синдром «коротких ребер – полидактилии»	3	АР	2,2	0,03	м
Спондилококостальная дисплазия	2	АР	1,5	0,02	ж
Ахондрогенез	4	АР, АД	3,0	0,04	3:1
Асфиксическая торакальная дисплазия	3	АР	2,2	0,03	3:0
синдром Апера	2	АД	1,5	0,02	1:1
синдром Ларсена	1	АД, АР	0,7	0,01	-
Спондилоэпифизарная дисплазия	1	АД	0,7	0,01	-

Примечание: АД\* - аутосомно-доминантный тип наследования, АР\*\* - аутосомно-рецессивный тип наследования



**Рисунок 6 – Спектр и частоты (%) ССД диагностированных у плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям**

В РБ наиболее частыми ССД явились несовершенный остеогенез, ахондроплазия, ахондрогенез, танатофорная, дистрофическая, кампомелическая дисплазии и синдромы группы «короткие ребра – полидактилия». В таблице 3 представлен анализ вклада среднего возраста отцов в сравнении с популяционными данными. Средний отцовский возраст в группе ССД составил  $31,13 \pm 6,12$ , что статистически не отличается от популяционного ( $p=0,23$   $U=4700,2$ ). В группе ССД с АД типом наследования, куда были включены акродизостоз, ахондроплазия, ахондрогенез 2 типа, танатофорная дисплазия, синдром Апера, спондилоэпифизарная дисплазия средний отцовский возраст  $32,2 \pm 6,72$  достоверно выше популяционного ( $p=0,0069$ ). В группе несовершенного остеогенеза отцовский возраст не отличался от популяционных данных ( $p=0,96$ ,  $U=1189,6$ ), что может свидетельствовать о значительном вкладе рецессивных типов данной патологии в РБ.

**Таблица 3 – Средний отцовский возраст в группе ССД в сравнении с популяционными данными**

Отцовский возраст	Группа ССД	Контроль	Значение p
Средняя N	31,13 201	30,1 500	$p=0,23$ $U=4700,2$
ССД с АД типом наследования*			$p=0,0069$
Среднее N	32,2 49	30,1 500	
ССД с АР типом наследования**			$p=0,87$ , $U=4134,5$

Среднее N	30,12 17	30,1 500	
Несовершенный остеогенез Среднее N	30,33 17	30,1 500	p=0,96, U=1189,6
Ахондроплазия Среднее N	30,8 17	30,1 500	p=0,24
Танатофорная дисплазия Среднее N	32,5 20	30,1 500	p=0,13, U=4000
Ахондрогенез Среднее N	39,0 4	30,1 500	p=0,004, U=230
Кампомелическая дисплазия Среднее N	32,3 3	30,1 500	p=0,45, U=551
Диастрофическая дисплазия Среднее N	31 4	30,1 500	p=0,9, U=962

\* - акродизостоз, ахондроплазия, ахондрогенез 2 типа, танатофорная дисплазия, синдром Апера, спондилоэпифизарная дисплазия

\*\* - диастрофическая, кампомелическая, асфиксическая торакальная, хондроктодермальная, спондилокоставальная дисплазии, синдромы «короткие ребра – полидактилии», Ларсена

### **Выводы.**

1. Популяционная частота ССД в РБ составила 2,2 случая на 10000 родов, в г. Минске – 3,3 на 10 000 родов.
2. Зарегистрирован рост доли прерванных случаев ССД, что свидетельствует о значительном улучшении качества пренатальной диагностики и уменьшении срока гестации на момент выявления ССД (до 22 недель) у плода в РБ.
3. В более 40% всех случаев ССД диагноз звучит как «неуточненная остеохондродисплазия».
4. Наиболее частыми ССД среди живорожденных явились несовершенный остеогенез (без уточнения типа) (20,6%) и ахондроплазия (15,6%).

5. В 75% случаев с подозрением на ахондроплазию выявлена мутация G1138A в гене рецептора фактора роста фибробластов 3 типа (FGFR3). Мутация G1138C в гене FGFR3 в РБ не выявлена.
6. При ССД у плода высока частота преждевременных родов (23%), из них плодом с чрезвычайно низкой массой тела в сроке до 32 недель – у 30,4% рожениц. Смертность новорожденных так же оказалась высокой, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования и при принятии решения о пролонгировании беременности.
7. В РБ наиболее частыми тяжелыми, в большинстве случаев летальными пренатально выявленными ССД явились несовершенный остеогенез 2 типа (27,4%), танатофорная дисплазия 1 типа (17%), ахондрогенез 2 типа, дистрофическая, кампомелическая дисплазии – по 3% и синдромы группы «короткие ребра – с/ без полидактилии» (4,5%).
8. Средний отцовский возраст в группе ССД составил  $31,13 \pm 6,12$ , что статистически не отличается от популяционного ( $p=0,23$   $U=4700,2$ ). В группе ССД с АД типом наследования средний отцовский возраст  $32,2 \pm 6,72$  достоверно выше популяционного ( $p=0,0069$ ). В группе несовершенного остеогенеза отцовский возраст не отличался от популяционных данных ( $p=0,96$ ,  $U=1189,6$ ), что может свидетельствовать о значительном вкладе рецессивных типов данной патологии в РБ.

### **Литература**

- 1 Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision / M.L. Warman [et al.] // Am J Med Genet Part A – 2011 – Vol. – 155, № 5. – P. 943–968.
- 2 Аномалии развития костной системы плода / Е. Маумон [et al.] // Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. – Под ред. Флейшера А., Мэнинга Ф., Дженти П., Ромеро Р. Москва: Видар-М – 2005 – 752 с. – С. 485-550.