

УДК 616-056.7(075)

*А.Е. Яковлева, А.Л. Данилова, Е.Е. Гуринова,  
Р.Н. Иванова, А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова*

## ИЗУЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭКЗОСТОЗНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Статья посвящена наследственному заболеванию с аутосомно-доминантным типом наследования – множественной экзостозной хондродисплазии. Проведен обзор литературы по данному заболеванию. Представлены результаты анализа из «Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии» Медико-генетического центра Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины.

*Ключевые слова:* множественная экзостозная хондродисплазия, гены EXT1 и EXT2.

*A.E. Yakovleva, A.L. Danilova, E.E. Gurinova, R.N. Ivanova,  
A.L. Sukhomyasova, N.R. Maksimova*

## Investigation of multiple exostotic chondrodysplasia in the Republic of Sakha (Yakutia)

The article is devoted to hereditary disease with autosomal dominant inheritance - multiple exostotic chondrodysplasia. There was made a review of the literature on the disease. The results of the analysis from «National Register of genetic hereditary and congenital pathology» of Medical Genetic Center of the Republican Hospital № 1 - National Medical Center were presented.

*Keywords:* multiple exostotic chondrodysplasia, EXT1, EXT2 genes.

**Актуальность.** Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД) (OMIM 133700) – это аутосомно-доминантное заболевание. В мире распространенность варьирует от 1:100 в небольшой популяции Гуама до 1:50000 в Европейских популяциях [1].

---

*ЯКОВЛЕВА Александра Еремеевна* – УНЛ «Геномная медицина» Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, младший научный сотрудник, аспирант II курса. Тел: 89141018690. E-mail: AlexErem2013@yandex.ru.

*YAKOVLEVA Aleksandra Eremeevna* – Academic and scientific laboratory of «Genomic Medicine» of Medical Institute of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Junior researcher, graduate student of the II<sup>nd</sup> year. Phone: 89141018690. E-mail: AlexErem2013@yandex.ru.

*ДАНИЛОВА Анастасия Лукична* – к.б.н., УНЛ «Геномная медицина» Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, научный сотрудник.

*DANILOVA Anastasia Lukichna* – Cand. Sci. Biology, Academic and scientific laboratory of «Genomic Medicine» of Medical Institute of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, research officer.

*ГУРИНОВА Елизавета Егоровна* – Медико-генетический центр РБ № 1 – НЦМ, врач-генетик

*GURINOVA Elizaveta Egorovna* – Medical-genetic center of the Republican Hospital No. 1 – National Center of Medicine, physician-geneticist.

*ИВАНОВА Роза Николаевна* – Медико-генетический центр РБ № 1 – НЦМ, врач-генетик.

*IVANOVA Roza Nikolaevna* – Medical-genetic center of the Republican Hospital No.1 – National Center of Medicine, physician-geneticist.

*СУХОМЯСОВА Айталина Лукична* – к.м.н., УНЛ «Геномная медицина» Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, заведующая.

*SUKHOMYASOVA Aytalina Lukichna* – Cand. Sci. Medicine, head of Academic and scientific laboratory of «Genomic Medicine» of Medical Institute of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.

*МАКСИМОВА Надежда Романовна* – д.м.н., СВФУ им. М.К. Аммосова, главный научный сотрудник

*MAKSIMOVA Nadezhda Romanovna* – Dr. Sci. Medicine, chief researcher of Academic and scientific laboratory of «Genomic Medicine» of Medical Institute of M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.

МЭХД характеризуется наличием множественных хрящевых экзостозов в районах костного роста. Появление и рост экзостозов происходит, как правило, в период физиологического роста и полового созревания, когда идет активный рост скелета. В основном поражаются кости, обладающие наибольшей потенциальной способностью к росту: плечевая и бедренная кости, кости предплечья и голени; несколько реже – плоские кости (ребра, лопатки, кости таза); очень редко – кости кистей, стоп, позвоночника. Кости соединительно-тканного происхождения (свода черепа, лицевого скелета и др.), которые в своем развитии не имеют хрящевой стадии, при данном заболевании не страдают [2].

Множественная экзостозная хондродисплазия – генетически гетерогенное заболевание. В настоящее время картированы два гена *EXT1* (OMIM 608177) (8q24.11-q24.13), содержит 11 экзонов и *EXT2* (OMIM 608210) (11p12-p11) и состоит из 16 экзонов, мутации в которых отвечают 90 % из всех случаев МЭХД [3; 4; 5], описаны 440 мутаций в гене *EXT1* и 230 мутаций в гене *EXT2*. В зависимости от национальности около 56-78 % мутаций обнаруживаются в гене *EXT1*, а в гене *EXT2* – 21-44 % мутаций. Большинство мутаций являются точечными. Предполагается, что гены *EXT1* и *EXT2* являются генами-супрессорами канцерогенеза, т.к. установлено их участие при злокачественной трансформации хрящевой и костной ткани [6]. В Российской Федерации были проведены работы по изучению молекулярно-генетической причины заболевания и по поиску хирургического лечения МЭХД [2, 3].

В Республике Саха (Якутия) ранее не проводились клинико-генеалогическое и молекулярно-генетические исследования множественной экзостозной хондродисплазии.

**Целью** данной работы является анализ случаев с клинически установленным диагнозом множественная экзостозная хондродисплазия в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** Данные о больных получены из «Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии» Медико-генетического центра Республиканской больницы № 1 - Национального центра медицины. Проведен анализ половозрастного состава, национальной принадлежности, мест проживания больных с МЭХД.

**Результаты исследования.** По данным «Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии» зарегистрированы 86 больных из 64 семей с диагнозом множественная экзостозная хондродисплазия. Возраст больных варьирует от 4 до 66 лет.

В табл. 1 приведены данные по этнической принадлежности больных с МЭХД. Наибольшее количество больных с МЭХД наблюдается среди коренного якутского населения (73 человека, что составило 84,9 % от всех больных). Среди пришлого населения МЭХД выявлена у русских (11,6 %), татар (2,3 %) и украинцев (1,2 %). Среди больных преобладают женщины (56,2 %).

Таблица 1

Распределение больных с МЭХД по этническому составу больных, %

Национальность	Количество больных (%)	Пол (%)	
		Мужской	Женский
Якуты	73 (84,9)	32 (43,8)	41 (56,2)
Русские	10 (11,6)	4 (40,0)	6 (60,0)
Татары	2 (2,3)	2 (100,0)	-
Украинцы	1 (1,2)	1 (100,0)	-
Всего	86 (100,0)	39 (45,3)	47 (54,7)

В настоящее время в РС (Я) МЭХД зарегистрирована в 17 улусах и 2 городских округах (г. Якутск и Жатай) (табл. 2). Наибольшее число больных с МЭХД наблюдается в г. Якутске (18 чел.), Сунтарском (18 чел.), Вилуйском (12 чел.) и Кобяйском (11 чел.) улусах. Распространенность по Республике Саха (Якутия) в среднем составила 8,9 на 100 тыс. населения.

Распространенность МЭХД по районам РС (Я)

Улус	Численность населения <sup>1</sup>	Количество больных	Частота встречаемости	Распространенность на 100 тыс.
1	2	3	4	5
Абыйский	4095	3	1:1365	73,3
Алданский	40431	1	1:40431	2,5
Верхневилуйский	20886	3	1:6962	14,4
Вилуйский	24770	12	1:2064	48,5
Горный	11880	2	1:5940	16,8
Жиганский	4258	5	1:8516	117,4
Кобяйский	12755	11	1:1160	86,2
Мегино-Кангаласский	30629	1	1:30629	3,3
Мирнинский	72221	3	1:24074	4,2
Намский	24184	1	1:24184	4,1
Нюрбинский	24280	1	1:24280	4,1
Оймяконский	9017	2	1:4508	22,2
Олекминский	25341	3	1:8447	11,8
Сунтарский	23764	15	1:1584	63,1
Усть-Алданский	20988	1	1:20988	4,8
Хангаласский	32287	1	1:32287	3,1
Чурапчинский	20718	1	1:20718	4,8
г. Якутск	320595	18	1:17811	5,6
Городской округ Жатай	9196	2	1:4598	21,7
Всего	959689	86	1:11160	8,9

<sup>1</sup> – Рассчитано по данным о численности постоянного населения по муниципальным образованиям [www.sakha.gks.ru]

Таким образом, множественная экзостозная хондродисплазия является одним из распространенных наследственных заболеваний в РС (Я) и требует в дальнейшем проведения молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Identification of a novel frameshift mutation of the EXT2 gene in a family with multiple osteochondroma / P. Xia, H. Xu, Q. Shi, D. Li // *Oncology Letters*. – 2016. Vol. 11. – P. 105-110.
2. Благодатский, М.Д., Рунович, А.А., Рычков, А.В. Случай множественной экзостозной хондродисплазии позвоночника с компрессией спинного мозга / М.Д. Благодатский, А.А. Рунович, А.В. Рычков // *Сиб. мед. журнал*. – 1999. – 19(4). – С. 52-54.
3. Чеснокова, Г.Г. Изучение структурных аномалий и точковых мутаций генов EXT1 и EXT2 при множественной экзостозной хондродисплазии и спорадических злокачественных новообразованиях: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Г.Г. Чеснокова. – М., 1999. – 24 с.
4. Mutation Screening for the EXT1 and EXT2 Genes in Chinese Patients with multiple Osteochondromas / Q. Kang, J. Xu, Z. Zhang, J. et al. // *Arch. of Med. Res.* – 2013. – Vol. 44. – P. 542-548.
5. Large-scale mutational analysis in the EXT1 and EXT2 genes for Japanese patients with multiple osteochondromas / D. Ishimaru, M. Gotoh, S. Takayama et. al. // *BMC Genetics* – 2016. – P. 17-52 / DOI 10.1186/s12863-016-0359-4.
6. Novel and Recurrent Mutations in the EXT1 and EXT2 Genes in Chinese Kindreds with Multiple Osteochondromas / Y. Wu, X. Xing, S. Xu et al. // *J Orthop Res.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1492-1499.

## References

1. Identification of a novel frameshift mutation of the EXT2 gene in a family with multiple osteochondroma / P. Xia, H. Xu, Q. Shi, D. Li // *Oncology Letters*. – 2016. Vol. 11. – P.105-110.
2. Blagodatskij, M.D. Sluchaj mnozhestvennoj jekzostoznoj hondrodis-plazii pozvonochnika s kompressiej spinnogo mozga / M.D. Blagodatskij, A.A. Runovich, A.V. Rychkov // *Sib. med. zhurnal*. – 1999. – 19(4). – S. 52-54.
3. Chesnokova, G.G. Izuchenie strukturnyh anomalij i tochkovyh mutacij genov EHT1 i EHT2 pri mnozhestvennoj jekzostoznoj hondrodisplazii i sporadicheskikh zlokachestvennyh novoobrazovanijah: avtref. dis. ... kand. biol. nauk. M., 1999. – 24 s.
4. Mutation Screening for the EXT1 and EXT2 Genes in Chinese Patients with multiple Osteochondromas / Q. Kang, J. Xu, Z. Zhang, J. et al. // *Arch. of Med. Res.* – 2013. – Vol. 44. – P. 542-548.
5. Large-scale mutational analysis in the EXT1 and EXT2 genes for Japanese patients with multiple osteochondromas / D. Ishimaru, M. Gotoh, S. Takayama et. al. // *BMC Genetics* – 2016. – P. 17-52 / DOI 10.1186/s12863-016-0359-4.
6. Novel and Recurrent Mutations in the EXT1 and EXT2 Genes in Chinese Kindreds with Multiple Osteochondromas / Y. Wu, X. Xing, S. Xu et al. // *J Orthop Res.* – 2013. – Vol.9. – P. 1492-1499.