



Научная статья  
УДК 616.71-007.17-07  
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-3-71-83>

## Клинико-генетические и ортопедические характеристики дисплазии Дебукуа

Т.В. Маркова<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2,3</sup>, Е.В. Мельченко<sup>2</sup>, П.А. Спарбер<sup>1</sup>, М.С. Петухова<sup>1</sup>,  
И.О. Бычков<sup>1</sup>, Т.С. Нагорнова<sup>1</sup>, О.Л. Шатохина<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Дисплазия Дебукуа — редкий вариант системной скелетной дисплазии с аутосомно-рецессивным типом наследования, который включен в группу множественных вывихов суставов. Заболевание обусловлено мутациями в генах *CANT1* и *XYLTI*, белковые продукты которых участвуют в ферментативном катализе протеогликанов, играющих важную роль в энхондральной оссификации. Полиморфизм клинико-рентгенологических характеристик и генетическая гетерогенность дисплазии Дебукуа обуславливают необходимость описания фенотипических особенностей пациентов с различными типами мутаций в генах, что будет способствовать оптимизации его диагностики. **Цель исследования** — описать клинико-рентгенологические характеристики трех российских больных с дисплазией Дебукуа типов 1 и 2 с выраженными ортопедическими проявлениями, обусловленными мутациями в генах *CANT1* и *XYLTI*. **Материал и методы.** Представлено описание клинических и рентгенологических характеристик трех пробандов с дисплазией Дебукуа. Проведен генеалогический, клинический, рентгенологический и молекулярно-генетический анализ трех неродственных российских пациентов в возрасте от 2 до 8 лет. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся с помощью секвенирования клинического экзона нового поколения и метил-чувствительной ПЦР. **Результаты.** У двух пациентов диагностирован тип 1 заболевания, обусловленный ранее описанной мутацией в гене *CANT1*: с.898C>T (p.Arg300Cys) в гомозиготном состоянии, а у одного — тип 2, обусловленный мутациями в гене *XYLTI*. Одна мутация в этом гене: с.1651C>T (p.Arg551Cys) в гетерозиготном состоянии обнаружена при проведении секвенирования экзона, а вторая мутация (экспансия GGC повторов в промоторной области гена) выявлена в результате анализа метилирования первого экзона гена методом метил-чувствительной ПЦР. Основными клиническими признаками заболевания были микромелический нанизм, гипермобильность в суставах и специфические лицевые дизморфии, а при рентгенологическом исследовании — конфигурация головки бедренной кости по типу «разводного ключа», дополнительный центр оссификации второй пястной кости, опережение костного возраста и множественные вывихи в суставах. У наблюдаемых нами пациентов отмечен ряд внескелетных проявлений в виде врожденной глаукомы, обструктивных бронхитов, гипоплазии почек, врожденного порока сердца. **Заключение.** Генетическая гетерогенность и наличие полиморфизма клинических проявлений позволяют рассматривать секвенирование клинического экзона в качестве оптимального метода диагностики дисплазии Дебукуа типов 1 и 2. Анализ данных литературы и полученные нами результаты молекулярно-генетического исследования свидетельствуют о возможности наличия экспансии GGC повтора в гене *XYLTI* у больных с клиническими проявлениями дисплазии Дебукуа типа 2.

**Ключевые слова:** дисплазия Дебукуа, ген *CANT1*, ген *XYLTI*, секвенирование экзона, экспансия GGC повтора.

**Источник финансирования:** государственное бюджетное финансирование.

Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Спарбер П.А., Петухова М.С., Бычков И.О., Нагорнова Т.С., Шатохина О.Л., Дадали Е.Л. Клинико-генетические и ортопедические характеристики дисплазии Дебукуа. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):71-83. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-3-71-83>.

**Cite as:** Markova T.V., Kenis V.M., Melchenko E.V., Sparber P.A., Petukhova M.S., Bychkov I.O., Nagornova T.S., Shatkhina O.L., Dadali E.L. [Clinical, Genetic and Orthopedic Characteristics of Desbuquois Dysplasia]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(3):71-83. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-3-71-83>.

✉ Кенис Владимир Маркович / Vladimir M. Kenis; e-mail: [kenis@mail.ru](mailto:kenis@mail.ru)

Рукопись поступила/Received: 19.07.2021. Принята в печать/Accepted for publication: 30.08.2021.

© Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Спарбер П.А., Петухова М.С., Бычков И.О., Нагорнова Т.С., Шатохина О.Л., Дадали Е.Л., 2021

## Clinical, Genetic and Orthopedic Characteristics of Desbuquois Dysplasia

Tatyana V. Markova<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2,3</sup>, Evgeniy V. Melchenko<sup>2</sup>, Peter A. Sparber<sup>1</sup>, Marina S. Petukhova<sup>1</sup>, Igor O. Bychkov<sup>1</sup>, Tatyana S. Nagornova<sup>1</sup>, Olga L. Shatokhina<sup>1</sup>, Elena L. Dadali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>2</sup> H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Desbuquois dysplasia is a rare skeletal dysplasia with an autosomal recessive inheritance, resembling to the group of multiple joint dislocations. The disease is caused by mutations in the CANT1 and XYLT1 genes, the protein products of which are involved in the degradation of proteoglycans, which play an important role in endochondral ossification. The polymorphism of clinical and radiological characteristics and the genetic heterogeneity of Desbuquois dysplasia necessitate the description of the phenotypic characteristics of patients with various types of mutations, which optimize diagnosis. **Objective** — description of the clinical and radiological characteristics of three Russian patients with Desbuquois dysplasia of types 1 and 2 with remarkable orthopedic manifestation, caused by mutations in the CANT1 and XYLT1 genes. **Materials and Methods.** Genealogical, clinical, radiographic and genetic data of three unrelated Russian patients aged 2 to 8 years was carried out. Genetic testing was carried out using clinical exome sequencing and methyl-sensitive PCR. **Results.** Two patients were diagnosed with type 1 disease due to a previously described homozygous mutation in the CANT1 gene: c.898C>T (p.Arg300Cys), and one — type 2 due to heterozygous mutations in the XYLT1 gene. One mutation: c.1651C>T (p.Arg551Cys) was detected during exome sequencing, and the second mutation: expansion of GGC repeats in the promoter region of the gene, revealed by methyl-sensitive PCR of the first exon of the gene. The main clinical signs of the disease were micromelic dwarfism, hypermobility in the joints and specific facial dysmorphisms, radiographic analysis revealed characteristic «monkey wrench» appearance of the proximal femur in all 3 patients, additional ossification center of the second metacarpal, advanced bone age and multiple dislocations in the joints. The patients also had extra-skeletal manifestations (congenital glaucoma, obstructive bronchitis, renal hypoplasia and congenital heart malformations). **Conclusion.** Genetic heterogeneity and the presence of polymorphism of clinical manifestations make it possible to consider sequencing of the clinical exome as the optimal method for diagnosing Desbuquois dysplasia types 1 and 2. Analysis of the literature and the results of our molecular genetic data indicate the possibility of expansion of the GGC repeat in the XYLT1 gene in patients with clinical manifestations of type 2 Desbuquois dysplasia.

**Keywords:** Desbuquois dysplasia, CANT1 gene, XYLT1 gene, exome sequencing, expansion of the GGC repeat.

**Funding:** state budgetary funding.

### Введение

Дисплазия Дебукуа (ДД) — редкий вариант системной скелетной дисплазии с аутосомно-рецессивным типом наследования. Распространенность заболевания по предварительным оценкам составляет 1:1 000 000 человек [1]. Заболевание впервые описано G. Desbuquois с соавторами в 1966 г. у двух французских сестер с непропорциональной карликовостью, вывихами в суставах, глаукомой и умственной отсталостью [2]. В 1991 г. M. Le Merrer с соавторами предложили выделить ДД как отдельную нозологическую форму, предположив ее наличие у некоторых больных с множественными вывихами в суставах, у которых ранее диагности-

рован синдром Ларсена [3]. Согласно международной классификации генетических нарушений скелета, принятой в 2019 г., ДД относится к группе множественных вывихов в суставах [4].

Клинические проявления заболевания полиморфны. У всех больных наблюдается сочетание микромелического нанизма, специфических лицевых дизморфий и генерализованной гипермобильности суставов [5]. Рост взрослых больных в среднем составляет 114 см (-8,5 SD) [6]. Наряду с этим у ряда больных диагностируются врожденная глаукома, пороки сердца и почек, умеренно выраженный интеллектуальный дефицит, а также гипоплазия легких и деформация грудной клетки,

которые могут быть причиной раннего летального исхода [2, 7, 8, 9, 10]. Описаны также тяжелые случаи ДД с водянкой плода, приводившей к его внутриутробной гибели [8].

Типичными рентгенологическими признаками ДД являются укорочение длинных костей, конфигурация проксимального отдела бедренной кости по типу «разводного гаечного ключа» (короткая широкая шейка бедренной кости с медиальным метафизарным выступом и увеличением малого вертела) и выраженное опережение сроков оссификации костей запястья и предплюсны. В 2004 г. L. Faivre с соавторами выделили два типа ДД, основываясь на рентгенологических аномалиях кисти: тип 1 — наличие дополнительного центра окостенения, дистального по отношению ко второй пястной кости («экстрафаланга»), раздвоенная дистальная фаланга или дельта-фаланга большого пальца; тип 2 — отсутствие этих аномалий. Причем у больных с типичными изменениями кисти отмечалась более высокая частота вывихов крупных суставов и кифосколиоза [5]. Кроме того, в 2010 г. O.H. Kim с соавторами описали вариант ДД у пациентов из Японии и Кореи, который характеризуется короткими пястными костями и удлинненными фалангами без дополнительных центров окостенения [11].

Этиология ДД типа 1 впервые установлена С. Huber с соавторами в 2009 г., которые обнаружили мутацию в гене *CANT1* на хромосоме 17q25.3 у больных из 9 неродственных семей [7]. В 2011 г. J. Dai с соавторами, обследуя детей с вариантом Кима, показали, что он также обусловлен мутациями в гене *CANT1* [12]. Наличие второго генетического варианта ДД показал С. Vu с соавторами в 2014 г., которые обнаружили мутации в гене *XULT1*, локализованном в области хромосомы 16p12.3, у семи *CANT1*-негативных пациентов с клиническими и рентгенологическими проявлениями ДД [13].

Белковыми продуктами обоих генов являются ферменты — кальций-активированная нуклеотидаза-1 и ксилотрансфераза-1, которые осуществляют ферментативный катализ начальных этапов биосинтеза протеогликанов и играют важную роль в процессе энхондральной оссификации [13, 14, 15].

В последние годы предпринимаются попытки установления клинико-генетических корреляций у больных с различными мутациями, нарушающими функцию отдельных белковых доменов, однако до настоящего времени не получено достоверных данных об особенностях клинических проявлений у больных с различными типами и локализацией мутаций. Это обуславливает необходимость продолжения исследований, результаты которых будут способствовать совершенствованию представ-

лений о патогенезе заболевания и оптимизации его диагностики.

**Цель работы** — описать клинико-рентгенологические характеристики трех российских больных с дисплазией Дебукуа типов 1 и 2 с выраженными ортопедическими проявлениями, обусловленными мутациями в генах *CANT1* и *XULT1*.

### Материал и методы

Материалом исследования послужили данные клинического, рентгенологического и генетического обследований трех российских пациентов (двух мальчиков и одной девочки) с ДД (ДД типа 1 имела место у мальчика и девочки, ДД типа 2 — у одного мальчика).

Для уточнения диагноза у больных использовался комплекс методов обследования: генеалогический анализ, клиническое обследование, рентгенография, оценка интеллектуального развития с использованием психологических тестов, секвенирование клинического экзема нового поколения.

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2×75 п.о.). Среднее покрытие полного экзема пациента составило ×98,5; количество таргетных областей с покрытием ≥×10 — 93,16%; равномерность покрытия (uniformity Pct >0,2\*mean) — 83,4%. Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA.

мРНК выделена из клеток крови пациента набором Total RNA Purification Plus Kit (Norgene, Canada). кДНК синтезирована с использованием ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega, USA) и олиго (dT) праймеров. Фрагмент кДНК гена *XULT1*, включающий экзоны 7-9, амплифицирован с праймеров 5'-GCTTCCTGCTGAGTCCCTTCTT-3' и 5'-CCTGCGGCTTGAAGTCAATTGG-3'.

Бисульфитная конверсия ДНК выполнена набором EpiTect Bisulfite Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Метил-чувствительная ПЦР выполнена с использованием праймеров, описанных ранее.

### Результаты клинико-генетического обследования больных

**Пробанд 1** — девочка, обследованная в возрасте 6 лет 5 мес. с целью уточнения диагноза по поводу жалоб родителей на отставание в росте, деформацию суставов и отсутствие самостоятельной ходьбы. Родители ребенка здоровы и не состоят в

кровном родстве, возраст матери на момент рождения ребенка — 25 лет, отца — 28 лет. Родилась от первой беременности, во время которой при проведении УЗИ плода в 22 и 30 нед. диагностировано укорочение длинных костей. Роды на сроке 39–40 нед. путем кесарева сечения в ягодичном предлежании. Вес при рождении 2330 г, длина — 40 см (-5 SD), окружность головы — 33 см, груди — 29,5 см. Оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. С рождения у ребенка диагностирована церебральная ишемия 2-й степени, укорочение конечностей, вывихи в коленных и тазобедренных суставах, клинобрахидактилия кистей и стоп, врожденная глаукома, дизморфические черты лица (экзофтальм, вдавленное широкое переносье). При проведении ЭХО-КГ выявлено открытое овальное окно размером 2 мм и эктопические хорды левого желудочка. В возрасте 1 год и 7 мес. прооперирована по поводу врожденной глаукомы. С трехмесячного возраста у ребенка наблюдались рецидивирующие обструктивные бронхиты, обусловленные врожденным пороком развития бронхов, приводящие к развитию фиброателектазов легких и вторичной легочной гипертензии. В возрасте 5 лет 5 мес. после ротавирусной инфекции перенесла гемолитико-уремический синдром на фоне диспластической гипоплазии обеих почек. В возрасте 3 лет после падения произошел закрытый перелом в нижней трети правой большеберцовой кости. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой: голову начала держать

с 1,5 лет, сидеть с двух лет, самостоятельно не ходила, фразовая речь начала формироваться с 4-летнего возраста. При проведении исследования кариотипа и хромосомного микроматричного анализа хромосомного дисбаланса выявлено не было. Активность лизосомных ферментов и концентрация гликозаминогликанов были не изменены.

При осмотре ребенка в возрасте 6 лет 5 мес. рост составлял 79 см (-8 SD), масса тела — 9 кг. Отмечались дизморфические черты строения: круглое лицо, экзофтальм, серые склеры, синюшность, вдавленная переносица, широкий короткий нос, готическое небо, короткая шея. Психоречевое развитие соответствовало возрасту.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата включали низкий рост с множественными деформациями конечностей и позвоночника; аномалии позвоночника — тяжелый поясничный сколиоз, локальный кифоз в шейно-грудном отделе. Гипермобильность большинства суставов верхних конечностей сопровождалась сгибательной контрактурой левого локтевого сустава (вторичной по отношению к подвывиху). «Штыкообразная» деформация нижних конечностей вследствие вывиха костей голени препятствовала возможности самостоятельно стоять и ходить (рис. 1 а). Деформация стопы характеризовалась вальгусным отклонением заднего отдела и приведением ее переднего отдела, первый палец стопы короткий, с характерной вальгусной деформацией (рис. 1 б).



**Рис. 1.** Пробанд 1 — девочка, обследованная в возрасте 6 лет 5 мес.:

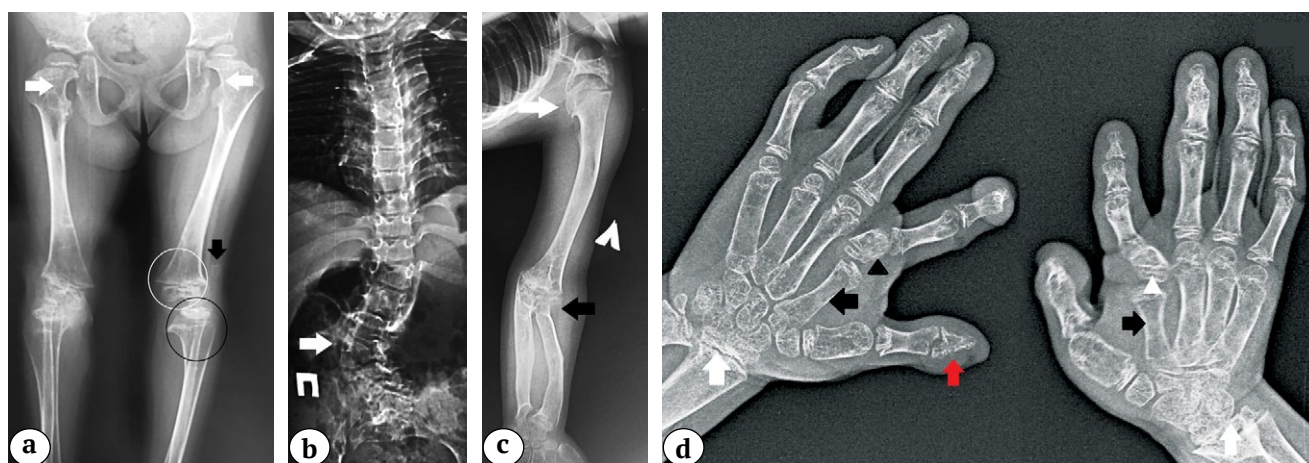
- а — внешний вид — низкий рост с множественными деформациями конечностей и позвоночника, деформация нижних конечностей вследствие вывиха костей голени препятствует возможности самостоятельно стоять и ходить;
- б — внешний вид стоп с приведением переднего отдела, первые пальцы стоп короткие, с характерной вальгусной деформацией

**Fig. 1.** Proband 1 — girl, 6 years 5 months of age:

- а — short stature with multiple deformities of the limbs and spine, deformation of the lower extremities due to bilateral knee dislocation hampers the ability to stand and walk independently;
- б — feet with adduction of the forefoot, the first toes are short, with characteristic valgus deformity

На рентгенограммах тазобедренных суставов обращают на себя внимание широкие и короткие шейки бедренных костей с типичной формой проксимального отдела бедренной кости в переднезадней проекции. Проксимальные зоны роста бедренной кости ориентированы горизонтально. Рентгенограммы коленных суставов выявили ротационные вывихи костей голени и вывих надколенника (рис. 2 а). На рентгенограммах позвоночника: выраженный правосторонний поясничный сколиоз (рис. 2 б). На рентгенограмме верхней конечности выявлены варусная деформация проксимального отдела плечевой кости, подвывих головки лучевой кости (рис. 2 с).

На рентгенограммах кистей обнаружены характерные изменения, включающие локтевую девиацию кисти вследствие деформации суставной поверхности дистального отдела лучевой кости, короткие вторые пястные кости, мозаично распределенные конусовидные деформации и уплотненные по типу «слоновой кости» эпифизы пястных костей и фаланг пальцев. Характерная экстрафаланга вторых пальцев была отделена от второй пястной кости и основной фаланги слева и сливалась с фалангой справа, отмечено типичное раздвоение дистальной фаланги большого пальца (рис. 2 д).



**Рис. 2.** Рентгенограммы пробанда 1:

а — нижних конечностей в прямой проекции: форма шейки бедренной кости по типу «гаечного ключа» (белые стрелки); ротационный вывих костей голени — дистальный отдел бедренной кости отражен в прямой проекции (отмечено белым кругом), проксимальный отдел большеберцовой кости — в боковой проекции (отмечено чёрным кругом); вывих надколенника (черная стрелка);  
 б — позвоночника в прямой проекции: тяжелый правосторонний поясничный сколиоз (белая стрелка);  
 с — верхней конечности: варусная деформация проксимального отдела плечевой кости (белая стрелка), подвывих головки лучевой кости (черная стрелка);  
 д — кистей в прямой проекции: локтевая девиация вследствие отклонения дистальной суставной поверхности лучевой кости (белые стрелки); короткие вторые пястные кости (черные стрелки); экстрафаланга второго пальца отделена от второй пястной кости и основной фаланги слева (черный треугольник) и сливается с основной фалангой справа (белый треугольник), раздвоенная дистальная фаланга большого пальца (красная стрелка)

**Fig. 2.** X-rays of proband 1:

а — AP X-ray of the lower limbs: “monkey wrench” shape of the femoral necks (white arrows); rotational dislocation of the knee — distal femur in the AP view (white circle), proximal tibia — in lateral view (black circle); dislocation of the patella (black arrow);  
 б — AP X-ray of the spine: severe right-side lumbar scoliosis (white arrow);  
 с — X-ray of the upper limb: varus deformity of the proximal humerus (white arrow), radial head subluxation (black arrow);  
 д — AP X-rays of the hands: ulnar deviation secondary to the inclination of the distal radial joint surface (white arrows); short second metacarpals (black arrows); extra-phalanx of the second finger separated from second metacarpal and basal phalanx on the left side (black arrowhead) and fused with the phalanx on the right side (white arrowhead), bifid distal phalanx of the thumb (red arrow)

При проведении клинического секвенирования экзона выявлен описанный ранее как патогенный вариант в гомозиготном состоянии в четвертом экзоне гена *CANT1*:NM\_138793.3,c.898C>T,

приводящий к миссенс-замене p.Arg300Cys. При автоматическом секвенировании по Сенгеру у ребенка подтверждено наличие этого варианта в гомозиготном состоянии, а у родителей

он обнаружен в гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать у больного ДД типа 1.

**Пробанд 2** — мальчик, обследованный в возрасте 8 лет 5 мес. по поводу жалоб родителей на вывихи и деформацию суставов конечностей, отсутствие самостоятельного передвижения ребенка. Родители ребенка здоровы и не состоят в кровном родстве, возраст матери на момент рождения ребенка — 19 лет, отца — 23 лет. Родился от первой беременности. При проведении ультразвукового исследования на сроке 22–24 нед. беременности заподозрена двусторонняя косолапость, в 30 нед. диагностированы задержка внутриутробного развития плода и многоводие. Роды самостоятельные на сроке 39 нед. Масса тела при рождении — 2100 г, длина — 44 см (-5 SD). Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Переведен в отделение патологии новорожденных, где диагностирован врожденный порок сердца (ДМПП) и признаки гидроцефалии по данным НСГ. С рождения у ребенка выявлены гипермобильность во всех суставах, двусторонний врожденный вывих бедра, вывихи в коленных суставах, «веерообразное» расположение пальцев кистей и стоп, голубые склеры глаз, гипоплазия средней части лица, килевидная деформация грудной клетки. До двухлетнего возраста отмечались частые обструктивные бронхиты, пневмония. Моторное и речевое развитие протекало с задержкой: голову начал держать в 6 мес.,

сидеть в 1 год, самостоятельно не вставал и не ходил, фразовая речь появилась к 3 годам. При цитогенетическом исследовании выявлен нормальный мужской кариотип — 46, XX. С 7 лет обучается на дому по общеобразовательной программе. На основании консультации генетика предполагалось наличие у ребенка синдрома Ларсена.

При осмотре в возрасте 8 лет 5 мес. отмечались дизморфические черты строения: круглое лицо, крупные глаза, серо-голубые склеры, синопфиз, уплощение переносицы и средней части лица, высокое небо (рис. 3 а).

Отмечена выраженная врожденная генерализованная гипермобильность суставов с привычными подвывихами суставов, килевидная деформация грудной клетки, которая также была очевидна с самого рождения. В возрасте 8 лет имел место непропорционально низкий рост — 86 см, что соответствует -7,3 SD. Деформации опорно-двигательного аппарата включали короткие тонкие конечности, поясничный кифосколиоз, привычные вывихи локтевых и коленных суставов.

Характерна локтевая девиация кисти, брахи-, кампто- и клинодактилия более выражены на указательных пальцах (рис. 3b). Вальгус заднего отдела стоп сопровождался приведением их передних отделов и вальгусной деформацией первых пальцев.

Самостоятельные стояние и ходьба ограничены из-за нестабильности коленных суставов.



**Рис. 3.** Пробанд 2 — мальчик, обследованный в возрасте 8 лет 5 мес.:

а — внешний вид — непропорционально низкий рост, множественные деформации конечностей; дизморфические черты лица (круглое лицо, крупные глаза, уплощение переносицы и средней части лица); килевидная деформация грудной клетки;  
 б — внешний вид кистей: локтевая девиация кисти, брахи-, кампто- и клинодактилия более выражены на указательных пальцах

**Fig 3.** Proband 2 — boy, 8 years 5 months of age:

а — proband 2: disproportionately short stature, multiple deformities of the limbs; dysmorphic facial features (round face, large eyes, flattening of the nasal ridge and midface); pectus carinatum;  
 б — ulnar deviation of the hands; brachy-, campto- and clinodactyly more pronounced in the index fingers

На рентгенограммах тазобедренных суставов выявлены типичные деформации проксимальных отделов бедер в виде «гаечного ключа» вследствие визуально широких и коротких шеек бедренных костей в сочетании с удлинненным малым вертелом (рис. 4а). На рентгенограммах коленных суставов: ротационный вывих костей голени и вывих надколенника (рис. 4б).

На рентгенограммах кистей рук выявлены уплощенные эпифизы дистального отдела лучевой кости, мозаичные конусовидные эпифизы пястных костей и фаланг, экстрафаланги вторых пальцев (отделена от второй пястной и базальной фаланги слева и срослась с фалангой справа), раздвоенная дистальная фаланга большого пальца; опережающая оссификация костей запястья (рис. 4с).

При проведении клинического секвенирования экзона выявлен тот же патогенный вариант в гомозиготном состоянии, что и у пробанда 1 — в 4 экзоне гена *CANT1*: NM\_138793.3, с.898C>T, приводящий к миссенс-замене p.Arg300Cys. Наличие этого варианта в гомозиготном состоянии подтверждено методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. У родителей ребенка данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии.

**Пробанд 3** — мальчик, обследованный в возрасте 2 лет 8 мес. по поводу жалоб родителей на низкий рост, деформацию грудной клетки и позвоночника, задержку речевого развития. Родители ребенка здоровы и не состоят в кровном родстве, возраст матери на момент рождения ребенка 29 лет,



**Рис. 4.** Рентгенограммы пробанда 2:

а — тазобедренных суставов в прямой проекции: проксимальный отдел бедренной кости деформирован по типу «гаечного ключа» (белые стрелки), удлинненный малый вертел (черные стрелки);

б — коленных суставов в прямой проекции: ротационный вывих костей голени (белые стрелки) и вывих надколенника (черные стрелки);

с — кистей в прямой проекции: уплощенные эпифизы дистального отдела лучевой кости (белые стрелки); экстрафаланга второго пальца сливается с основной фалангой второй пястной кости слева (белый треугольник) и отделяется от фаланги справа (черный треугольник); раздвоенная дистальная фаланга большого пальца (красная стрелка)

**Fig. 4.** X-rays of proband 2:

a — AP X-ray of the hips: “monkey wrench” type of the proximal femur (white arrows) and elongated minor trochanter (black arrows);

b — AP X-ray of the knee joints: rotational dislocation (white arrows) and dislocation of the patella (black arrows);

c — AP X-rays of the hands: flattened distal radius epiphyses (white arrows); extra-phalanges of the second digit is fused with the second metacarpal and basal phalanx on the left side (white arrowhead) and separated from the phalanx on the right side (black arrowhead); bifid distal phalanx of the thumb (red arrow)

отца — 43 года. В семье есть здоровая сестра пробанда 9 лет. Акушерский анамнез отягощен второй неразвивающейся беременностью, обусловленной триплоидией плода. Родился от третьей беременности, во время которой на сроке 11 нед. при проведении УЗИ плода диагностирована гипоплазия носовых костей и укорочение трубчатых костей, в 31 нед. выявлено многоводие, проведена амниоредукция. Роды вторые оперативные на сроке 38–39 нед., масса тела — 2300 г, длина — 39 см (-7,8 SD), окружность головы — 34 см, груди — 29 см, оценкой по шкале Апгар 2/4 баллов. С рождения в течение 12 сут. находился на ИВЛ по поводу дыхательной недостаточности, обусловленной врожденной двусторонней пневмонией, осложненной ателектазами легких. В период новорожденности выявлено укорочение конечностей, брахидактилия, деформация грудной клетки и гипоплазия средней части лица. При проведении нейросонографии обнаружены признаки наружной гидроцефалии, дилатация желудочковой системы головного мозга. Консультирован генетиком в возрасте 3 мес.: подозрение на асфиктическую дистрофию грудной клетки (синдром Жена). При проведении цитогенетического исследования выявлен нормальный мужской кариотип — 46, XY. В возрасте 10 мес. при проведении рентгенографии тазобедренных суставов обнаружено отсутствие ядер окостенения головок бедренных костей, утолщение и укорочение шеек бедренных костей, несформированные вертлужные впадины. С рождения отмечались мышечная гипотония и гипермобильность в крупных суставах. На МРТ головного мозга, проведенной в возрасте 1 года отмечены признаки умеренной перивентрикулярной лейкопатии гипоксико-ишемического генеза. В результате проведения УЗИ почек обнаружены признаки двустороннего медуллярного нефрокальциноза 1-й степени. В возрасте 2 лет установлен гиперметропический астигматизм обоих глаз. Развитие ребенка происходило с задержкой формирования моторных навыков и речи: голову держит с 3 мес., сидит и ползает с 11 мес., ходит с 1 года 6 мес., говорит слоги с 1 года, простые слова — с 2,5 лет. В возрасте 2 лет 8 мес. рост ребенка составил 67 см (-7SD), окружность головы — 45,5 см, масса тела — 7 кг.

Характерные клинические особенности включали относительно большой размер головы, округлое лицо, выпуклые глаза, вдавленную переносицу, микрогнатию, а также непропорционально низкий

рост с относительно короткими конечностями, узкую грудную клетку, короткую шею, локальный груднопоясничный кифоз, наиболее очевидный в положении сидя, и поясничный гиперлордоз в положении стоя (рис. 5а). Также отмечались брахидактилия, широкие первые пальцы кистей и стоп, генерализованная гипермобильность суставов.

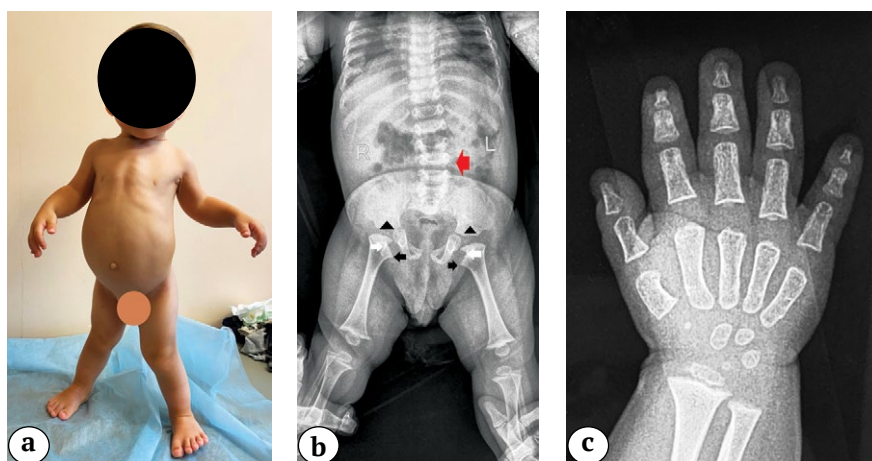
На рентгенограммах нижних конечностей в переднезадней проекции можно отметить следующие особенности: проксимальные отделы бедренных костей имели форму «гаечного ключа», малый вертел удлинненно-конусовидной формы; широкий и укороченный перешеек подвздошной кости, горизонтальное положение свода вертлужной впадины, гипоплазия эпифизов бедренных костей. Метафизы бедренных и большеберцовых костей укорочены и расширены. Умеренный сколиоз позвоночника выявлен на снимке груднопоясничного отдела позвоночника (рис. 5b). На рентгенограммах кистей рук: опережение костного возраста (соответствует возрасту 5 лет), короткие пястные кости, широкие фаланги (преимущественно больших пальцев) (рис. 5с).

При проведении клинического секвенирования экзона выявлен описанный ранее как патогенный гетерозиготный вариант в гене *XYLT1*: NM\_022166.3, с.1651C>T, приводящий к миссенс-замене p.Arg551Cys. Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру у ребенка подтверждено наличие данного варианта. Показано, что он унаследован от отца и не обнаружен у матери и здоровой сестры.

Для поиска второго мутантного аллеля проведен анализ аллельного дисбаланса в кДНК пробанда по варианту с.1651C>T, выявленному ранее в ДНК в гетерозиготном состоянии. Секвенирование участка кДНК, содержащего данный вариант, показало отсутствие экспрессии аллеля с.1651C (рис. 6d). Так как проведенными ранее исследованиями показано, что одной из причин снижения экспрессии гена *XYLT1* может быть экспансия GGC повторов в его промоторной области, связанная с гиперметилированием экзона 1, проведен анализ метилирования первого экзона гена методом метил-чувствительной ПЦР [16, 17]. В результате проведенного исследования гиперметилирование первого экзона обнаружено у пробанда, его сестры и матери (рис. 6а).

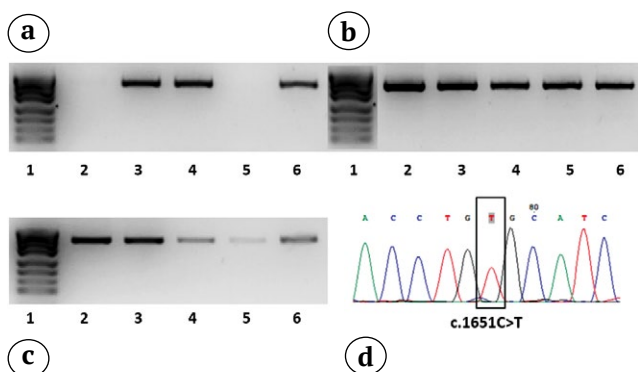
Таким образом, выявленные варианты находятся у ребенка в компауд-гетерозиготном состоянии, что дало возможность диагностировать у него ДД типа 2.





**Рис. 5.** Пробанд 3 — мальчик, обследованный в возрасте 2 года 8 мес.:  
 а — внешний вид — непропорционально низкий рост с относительно короткими конечностями, узкая грудная клетка, короткая шея, поясничный гиперлордоз, большой размер головы, округлое лицо, выпуклые глаза, вдавленная переносица, микрогнатия;  
 б — рентгенограмма нижних конечностей и позвоночника в прямой проекции: проксимальный отдел бедра имеет форму «гаечного ключа» (белые стрелки), удлиненный и конусообразный малый вертел (черные стрелки); широкий и укороченный перешеек подвздошной кости (черные треугольники); умеренный сколиоз позвоночника (красная стрелка);  
 с — рентгенограмма кистей рук: опережающий костный возраст, короткие пястные кости, широкие фаланги пальцев

**Fig. 5.** Proband 3 — boy, 2 years 8 months of age:  
 а — disproportionately short stature with relatively short limbs, narrow chest, short neck, lumbar hyperlordosis, large head size, rounded face, protruding eyes, depressed nasal ridge, micrognathia;  
 б — AP X-ray of the lower limbs and spine: “monkey wrench” shape of the proximal femur (white arrows), elongated and cone-shaped minor trochanter (black arrows); broad and shortened isthmus of the iliac bone (black arrowheads); mild scoliosis (red arrow);  
 с — AP X-ray of the hands: advanced bone age, short metacarpals, broad phalanges



**Рис. 6.** Анализ метилирования экзона 1 *XYLT1*, визуализация продуктов метил-чувствительной ПЦР;  
 а — праймеры специфичные к метилированному экзону 1, наличие продукта ПЦР реакции свидетельствует о метилировании данного участка;  
 б — праймеры специфичные к неметилированному экзону 1;  
 с — праймеры к контрольному метилированному локусу: 1 — маркер длин PUC19, 2 — здоровый контроль, 3 — пробанд, 4 — сестра пробанда, 5 — отец пробанда, 6 — мать пробанда;  
 д — анализ аллельного дисбаланса по варианту с.1651C>T, сенгер-хроматограмма продукта амплификации участка кДНК *XYLT1* пробанда

**Fig. 6.** Analysis of methylation of exon 1 of *XYLT1* gene, visualization of methyl-sensitive PCR products;  
 а — primers specific to methylated exon 1, the presence of a PCR reaction product indicates methylation of this region;  
 б — primers specific to unmethylated exon 1;  
 с — primers to the control methylated locus: 1 — length marker PUC19, 2 — healthy control, 3 — proband, 4 — sister of the proband, 5 — father of the proband, 6 — mother of the proband;  
 д — analysis of allelic imbalance according to variant c.1651C>T, Sanger chromatogram of the amplification product of the *XYLT1* cDNA region of the proband

## Обсуждение

ДД — редкая аутосомно-рецессивная системная скелетная дисплазия, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений. Описаны тяжелые варианты заболевания, манифестирующие внутриутробно, приводящие к гибели плода и новорожденного или характеризующиеся выраженным нанизмом (от -4 SD до -10 SD) и гипермобильностью суставов, приводящей к появлению контрактур, требующих повторных хирургических вмешательств в постнатальном периоде [5]. Типичными рентгенологическими признаками заболевания, выявляемыми при проведении рентгенографии, являются: деформация проксимального отдела бедренной кости по типу «разводного ключа», наличие дополнительного центра оксификации, расположенного дистально от второй пястной кости, с формированием так называемой «дополнительной фаланги указательного пальца», а также опережение костного возраста. Необходимо отметить, что эти признаки формируются в детском возрасте, изменяются по мере прогрессирования заболевания и не наблюдаются у взрослых пациентов с ДД. Учитывая, что наличие части симптомов ДД характерно для некоторых других наследственных синдромов, диагностика заболевания в большинстве случаев затруднена. Так, наличие у больных врожденных вывихов суставов в начальной стадии заболевания часто приводит к ошибочной диагностике синдрома Ларсена. Это диагноз предполагался у нашего пробанда 2 с ДД типа 1. В то же время тяжелые дыхательные нарушения при рождении, узкая грудная клетка, типичные для этой скелетной дисплазии, явились причиной подозрения у пробанда 3 с ДД типа 2 на асфиктическую дистрофию грудной клетки (синдром Жена). Хотя задержка роста, укорочения трубчатых костей и деформации стоп у больных с ДД регистрируются уже в пренатальном периоде, в результате проведения ультразвукового исследования плода специфические признаки, позволяющие диагностировать этот вариант скелетной дисплазии, отсутствуют [18].

Описано два генетических варианта ДД, обусловленных мутациями в генах *CANT1* и *XYLT1*. К настоящему времени в гене *CANT1*, ответственном за возникновение ДД типа 1, идентифицировано 35 мутаций, основное количество которых являются миссенс-заменами. Мутация в гене *CANT1*: с.898С>Т (р.Arg300Cys) в гомозиготном состоянии, выявленная нами у первых двух пробандов, была обнаружена ранее С. Huber с соавторами в 2009 г. у трех больных с ДД типа 1 из Турции и Ирана [7]. Причем в отличие от наших детей с ДД типа 1, описанные ранее случаи зарегистрированы у детей, рожденных в кровнородственных браках. Проведенный Т. Furuichi с соавторами в 2010 г.

функциональный анализ показал значимое изменение функции белкового продукта при наличии этой миссенс-замены [19]. Установлено, что область гена *CANT1*, в которой находится выявленная миссенс замена, является высоко консервативной, а аминокислота в 300 позиции белка гена *CANT1*, вовлечена в работу его каталитического сайта [7, 20]. Основные клинические проявления ДД типа 1 у наблюдаемых нами больных и описанных ранее пациентов с этой мутацией были сходны и характеризовались выраженным нанизмом и типичными изменениями скелета на рентгенограммах. Однако в отличие от описанных ранее пациентов, у наших больных отмечались более выраженные внескелетные проявления. Так, у пробанда 1 выявлена врожденная глаукома, обструктивные бронхиты с формированием фиброателектазов легких, легочной гипертензии и гипоплазия почек. У пробанда 2 отмечался врожденный порок сердца в виде двух дефектов межпредсердной перегородки и рецидивирующие обструктивные бронхиты с первого года жизни. Оба ребенка имели сходные лицевые дизморфии — экзофтальм, серо-голубые склеры, синофриз, уплощенную переносицу, гипоплазию средней части лица, высокое небо.

У пробанда 3 при клиническом осмотре предполагалось наличие ДД типа 2. Клинические проявления заболевания были сходны с таковыми у больных с различными типами мутаций в гене *XYLT1* и характеризовались задержкой роста при рождении, прогрессирующей в постнатальном периоде, укорочением конечностей, узкой грудной клеткой, гиперлордозом поясничного отдела позвоночника, брахидактилией, гипермобильностью в межфаланговых суставах, рекурвацией и вальгусной установкой коленных суставов. Также как у описанных ранее больных, в период новорожденности у нашего пациента отмечалась тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная пневмонией с ателектазами легких и врожденным пороком сердца. В отличие от ДД типа 1, обусловленной мутациями в гене *CANT1*, при ДД типа 2, возникающей в результате мутаций в гене *XYLT1*, у больных отсутствуют специфические аномалии кистей, и в большинстве случаев отмечается умеренно выраженная задержка психоречевого развития. Однако при проведении секвенирования экзона диагноз подтвердить не удалось, так как в гене *XYLT1* была обнаружена только одна мутация в с.1651С>Т (р.Arg551Cys) в гетерозиготном состоянии. Эта мутация была описана А. Jamsheer с соавторами у польского мальчика в компаунд-гетерозиготном состоянии с нонсенс мутацией с.595С>Т (р.Gln199\*) [21].

Наличие этой мутации в гомозиготном состоянии обнаружил С. Silveira с соавторами у девочки, родившейся от кровнородственного брака [22].

По результатам проведенного С. Silveira с соавторами анализа *in silico* высказано предположение, что вследствие данной аминокислотной замены изменяется гидрофобность белка, что приводит к нарушению его фолдинга и взаимодействия с другими белками. Учитывая наличие специфических клинических признаков ДД типа 2, а также результаты обследования больных со сходной клинической картиной, свидетельствующие о том, что второй мутацией может быть экспансия GGC повторов в промоторной области гена, обусловленная гиперметилованием его первого экзона, приводящее к репрессии транскрипции гена, нами проведен анализ метилирования этого экзона методом метил-чувствительной ПЦР. В результате проведенного исследования выявлено наличие гиперметилования первого экзона гена, приводящее к отсутствию экспрессии этого аллеля. Наличие этого типа мутации у больных с ДД типа 2 впервые обнаружено А. J. LaCroix с соавторами, которые предприняли поиск мутаций в гене *XYLT1* у больных из 10 семей с клиническими проявлениями ДД типа 2, у которых при проведении секвенирования экзона или генома не было выявлено мутаций в гене *XYLT1* или обнаруживалась одна мутация в гетерозиготном состоянии [17, 23]. Авторы показали, что у больных из 8 семей обнаруживалось гиперметилование одного или двух аллелей гена. У двух больных эта мутация обнаружена в гомозиготном состоянии, у четырех она находилась в компаунд-гетерозиготном состоянии с 3,1 Мб делецией, захватывающей ген, и у двух — с различными нонсенс-мутациями.

Изучение редких вариантов наследственных заболеваний скелета не только расширяет представления о патологии, но и позволяет выявить новые клинические и рентгенологические признаки, которые дают возможность практикующим врачам более эффективно диагностировать болезни на ранних стадиях [24, 25]. Анализ данных литературы и полученные нами результаты обследования трех российских пациентов с дисплазией Дебукуа типов 1 и 2 свидетельствуют о наличии специфических фенотипических и рентгенологических признаков, позволяющих предположить наличие заболевания при клиническом осмотре. Учитывая существование генетической гетерогенности заболевания и значительных размеров генов, ответственных за его возникновение, оптимальным методом молекулярно-генетической диагностики является секвенирование экзона нового поколения. При обнаружении мутации в гене *XYLT1* в гетерозиготном состоянии поиск второй мутации рекомендовано осуществлять с помощью метил-чувствительной ПЦР, направленной на идентификацию GGC повторов в промоторной области гена.

### Информированное согласие

Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

### Литература [References]

1. Desbuquois syndrome. ORPHA: 1425. The portal for rare diseases and orphan drugs: Orphanet. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=1425](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=1425).
2. Desbuquois G., Grenier B., Michel J., Rossignol C. Nanisme chondrodystrophique avec ossification anarchic et polymalformations chez deux soeurs. *Arch Fr Pediatr*. 1966;23:573-587.
3. Le Merrer M., Young I.D., Stanescu V., Maroteaux P. Desbuquois syndrome. *Eur J Pediatr*. 1991;150(11):793-796. doi: 10.1007/BF02026714.
4. Mortier G.R., Cohn D.H., Cormier-Daire V., Hall C., Krakow D., Mundlos S. et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2393-2419. doi: 10.1002/ajmg.a.61366.
5. Faivre L., Cormier-Daire V., Elliott A.M., Field F., Munnich A., Maroteaux P. et al. Desbuquois dysplasia, a reevaluation with abnormal and 'normal' hands: radiographic manifestations. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(1):48-53. doi: 10.1002/ajmg.a.20440.
6. Faivre L., Cormier-Daire V., Young I., Bracq H., Finidori G., Padovani J.P. et al. Long-term outcome in Desbuquois dysplasia: a follow-up in four adult patients. *Am J Med Genet A*. 2004;124A(1):54-59. doi: 10.1002/ajmg.a.20441.
7. Huber C., Oules B., Bertoli M., Chami M., Fradin M., Alanay Y. et al. Identification of CANT1 mutations in Desbuquois dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):706-710. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.10.001.
8. Laccone F., Schoner K., Krabichler B., Kluge B., Schwerdtfeger R., Schulze B. et al. Desbuquois dysplasia type I and fetal hydrops due to novel mutations in the CANT1 gene. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(11):1133-1137. doi: 10.1038/ejhg.2011.101.
9. Hall B.D. Lethality in Desbuquois dysplasia: three new cases. *Pediatr Radiol*. 2001;31(1):43-47. doi: 10.1007/s002470000358.
10. Inoue S., Ishii A., Shirotani G., Tsutsumi M., Tsutsumi M., Ohta E., Nakamura M. et al. Case of Desbuquois dysplasia type 1: potentially lethal skeletal dysplasia. *Pediatr Int*. 2014;56(4):e26-9. doi: 10.1111/ped.12383.
11. Kim O.H., Nishimura G., Song H.R., Matsui Y., Sakazume S., Yamada M. et al. A variant of Desbuquois dysplasia characterized by advanced carpal bone age, short metacarpals, and elongated phalanges: report of seven cases. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):875-885. doi: 10.1002/ajmg.a.33347.
12. Dai J., Kim O.H., Cho T.J., Miyake N., Song H.R., Karasugiet T. et al. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet*. 2011;56(5):398-400. doi: 10.1038/jhg.2011.28.
13. Bui C., Huber C., Tuysuz B., Alanay Y., Alanay Y., Bole-Feyssot C., Leroy J.G. et al. *XYLT1* mutations in Desbuquois dysplasia type 2. *Am J Hum Genet*. 2014;94(3):405-414. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.020.
14. Nizon M., Huber C., De Leonardis F., Merrina R., Forlino A., Fradin M. et al. Further delineation of

- CANT1 phenotypic spectrum and demonstration of its role in proteoglycan synthesis. *Hum Mutat.* 2012;33(8):1261-1266. doi: 10.1002/humu.22104.
15. Paganini C., Monti L., Costantini R., Besio R., Lecci S., Biggiogera M. et al. Calcium activated nucleotidase 1 (CANT1) is critical for glycosaminoglycan biosynthesis in cartilage and endochondral ossification. *Matrix Biol.* 2019;81:70-90. doi: 10.1016/j.matbio.2018.11.002.
  16. Faust I., Böker K.O., Lichtenberg C., Kuhn J., Knabbe C., Hendig D. First description of the complete human xylosyltransferase-I promoter region. *BMC Genet.* 2014;15:129. doi: 10.1186/s12863-014-0129-0.
  17. LaCroix A.J., Stabley D., Sahraoui R., Adam M.P., Mehaffey M., Kernan K. et al. GGC Repeat Expansion and Exon 1 Methylation of XYLT1 Is a Common Pathogenic Variant in Baratela-Scott Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):35-44. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.005.
  18. Houdayer C., Ziegler A., BouSSION F., Blesson S., Bris C., Toutain A. et al. Prenatal diagnosis of Des-buquois dysplasia type 1 by whole exome se-quencing before the occurrence of specific ultrasound signs. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1-4. doi: 10.1080/14767058.2019.1657084.
  19. Furuichi T., Dai J., Cho T.J., Sakazume S., Ikema M., Matsui Y. et al. CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet.* 2011;48(1):32-37. doi: 10.1136/jmg.2010.080226.
  20. Dai J., Liu J., Deng Y., Smith T.M., Lu M. Structure and protein design of a human platelet function inhibitor. *Cell.* 2004;116(5):649-659. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00172-2.
  21. Jamsheer A., Olech E.M., Kozłowski K., Niedziela M., Sowińska-Seidler A., Obara-Moszyńska M. et al. Exome sequencing reveals two novel compound heterozygous XYLT1 mutations in a Polish patient with Desbuquois dysplasia type 2 and growth hormone deficiency. *J Hum Genet.* 2016;61(7):577-583. doi: 10.1038/jhg.2016.30.
  22. Silveira C., Leal G.F., Cavalcanti D.P. Desbuquois dysplasia type II in a patient with a homozygous mutation in XYLT1 and new unusual findings. *Am J Med Genet A.* 2016;170(11):3043-3047. doi: 10.1002/ajmg.a.37858.
  23. Baratela W.A., Bober M.B., Tiller G.E., Okenfuss E., Ditro C., Duker A. et al. A newly recognized syndrome with characteristic facial features, skeletal dysplasia, and developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(8):1815-1822. doi: 10.1002/ajmg.a.3544.
  24. Баиндурашвили А.Г., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Гриль Ф., Аль-Каисси А. Комплексное ортопедическое лечение пациентов с системными дисплазиями скелета. *Травматология и ортопедия России.* 2014;(1):44-50. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-1-44-50. Baindurashvili A.G., Kenis V.M., Melchenko E.V., Grill F., Al-Kaissi A. [Complex orthopaedic management of patients with skeletal dysplasias]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014;(1):44-50. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-1-44-50.
  25. Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В., Демина Н.А., Гундорова П., Нагорнова Т.С. и др. Клинико-генетические характеристики и ортопедические проявления синдрома Саула–Вильсона у двух российских больных. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2020;8(4):451-460. doi: 10.17816/PTORS33826. Markova T.V., Kenis V.M., Melchenko E.V., Demina N.A., Gundorova P., Nagornova T.S. et al. [Clinical and genetic characteristics and orthopedic manifestations of the saul-wilson syndrome in two russian patients]. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta* [Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery]. 2020;8(4):451-460. doi: 10.17816/PTORS33826.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маркова Татьяна Владимировна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, г. Москва, Россия  
e-mail: markova@medgen.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Кенис Владимир Маркович — д-р мед. наук, зам. директора по инновационному развитию и работе с регионами, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России; профессор кафедры детской травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: kenis@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

Мельченко Евгений Викторович — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: emelcheko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>

## AUTHORS' INFORMATION

Tatyana V. Markova — Cand. Sci. (Med.), Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation  
e-mail: markova@medgen.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Vladimir M. Kenis — Dr. Sci. (Med.), H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery; Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia  
e-mail: kenis@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

Evgeniy V. Melchenko — Cand. Sci. (Med.), H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, Russia  
e-mail: emelcheko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>

*Спарбер Петр Андреевич* — младший научный сотрудник лаборатории функциональной геномики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия  
e-mail: [psparber93@gmail.com](mailto:psparber93@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-9160-0794>

*Петухова Марина Сергеевна* — врач-генетик консультативного отделения, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия  
[petukhova@med-gen.ru](mailto:petukhova@med-gen.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1286-3842>

*Бычков Игорь Олегович* — научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена веществ, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия  
[bychkov.nbo@gmail.com](mailto:bychkov.nbo@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6594-6126>

*Нагорнова Татьяна Сергеевна* — лабораторный генетик лаборатории селективного скрининга, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия  
[t.korotkaya90@gmail.com](mailto:t.korotkaya90@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

*Шатохина Ольга Леонидовна* — канд. мед. наук, научный сотрудник Центра коллективного пользования «Геном», ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия  
[mironovich\\_333@mail.ru](mailto:mironovich_333@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>

*Дадали Елена Леонидовна* — д-р мед. наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделом, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия  
[genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)  
<http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

*Peter A. Sparber* — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian  
e-mail: [psparber93@gmail.com](mailto:psparber93@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-9160-0794>

*Marina S. Petukhova* — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
[petukhova@med-gen.ru](mailto:petukhova@med-gen.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-1286-3842>

*Igor O. Bychkov* — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
[bychkov.nbo@gmail.com](mailto:bychkov.nbo@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6594-6126>

*Tatyana S. Nagornova* — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
[t.korotkaya90@gmail.com](mailto:t.korotkaya90@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

*Olga L. Shatokhina* — Cand. Sci. (Med.), Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
[mironovich\\_333@mail.ru](mailto:mironovich_333@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>

*Elena L. Dadali* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
[genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)  
<http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

#### *Заявленный вклад авторов*

*Маркова Т.В.* — сбор и анализ данных, обзор литературы, написание текста и оформление статьи.

*Кенис В.М.* — сбор и анализ данных, обзор литературы, написание текста и оформление статьи.

*Мельченко Е.В.* — сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

*Спарбер П.А.* — сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

*Петухова М.С.* — сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

*Бычков И.О.* — проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований.

*Нагорнова Т.С.* — проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований.

*Шатохина О.Л.* — проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований.

*Дадали Е.Л.* — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.