

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА И СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН



© А.В. Тюрин^{1*}, Д.И. Валеева¹, К.Э. Ахиярова¹, Р.И. Хусаинова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Несовершенный остеогенез (МКБ10 Q78.0) и синдром Элерса-Данло (МКБ10 Q79.6) представляют собой редкие наследственные (орфанные) заболевания соединительной ткани с вариабельными клиническими проявлениями и широким спектром молекулярных дефектов. Данные о распространенности этих заболеваний фрагментарны вследствие гетерогенной клинической картины и низкой доступности молекулярной диагностики, как в мире, так и в России. Вместе с тем понимание частоты встречаемости этих заболеваний может помочь оптимизировать диагностику и повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

ЦЕЛЬ. Провести анализ распространенности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан — по данным медицинской документации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Данные о численности населения республики получены на официальном сайте Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан. Информация о частоте встречаемости заболеваний взята на основе отчетов ГКУЗ РБ Медицинский информационно-аналитический центр, анализа картотеки ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр (г. Уфа) и анализа Республиканской медицинской информационно-аналитической системы «ПроМед». Молекулярно-генетические исследования проводились методом массового параллельного секвенирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в Республике Башкортостан было выявлено 199 пациентов с несовершенным остеогенезом (НО), из них находятся под активным наблюдением 69 (34,6%) пациентов. Молекулярно-генетическое исследование проведено для 64 пациентов (32,1%), при этом выявлено 16 патогенных изменений в гене *COL1A1*, 11 патогенных мутаций в гене *COL1A2*, по одной мутации в генах *P3H1* и *IFITM5*. Мужчин выявлено 112, женщин — 87 человек. Доля пациентов младше 18 лет в целом по республике составила 36,1%. В Уфе зарегистрировано 80 пациентов, процент находящихся под активным наблюдением составил 42,5%. В целом в Республике Башкортостан зарегистрировано 133 пациента с синдромом Элерса-Данло, из них под активным наблюдением — 30 пациентов (22,5%). Молекулярно-генетическое исследование проведено для 43 пациентов (32,3%), при этом выявлено 5 изменений нуклеотидной последовательности в гене *COL5A1* и 3 — в гене *COL5A2*. Мужчин в целом по республике 71 человек, женщин — 62. Как и в случае с НО, преобладают пациенты старше 18 лет — их 89 человек (66,9%), под активным наблюдением из них 18 пациентов (28,6%). Общая распространенность НО в Республике Башкортостан составила 5,031 случая на 100 тыс. населения, синдрома Элерса-Данло — 3,362 случая на 100 тыс. населения. Пациенты с несовершенным остеогенезом чаще находятся под активным наблюдением по сравнению с имеющими синдром Элерса-Данло (48,6 и 22,5% соответственно), что объясняется более длительным периодом работы с этой группой больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Определена распространенность НО и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан по данным медицинской документации. Общая распространенность НО в Республике Башкортостан составила 5,031 случая на 100 тыс. населения, синдрома Элерса-Данло — 3,362 случая на 100 тыс. населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несовершенный остеогенез; синдром Элерса-Данло; распространенность; эпидемиология.

STUDY OF THE PREVALENCE OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND EHLERS-DANLO SYNDROME IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

© Anton V. Tyurin^{1*}, Diana I. Valeeva¹, Karina E. Ahiiarova¹, Rita I. Khusainova^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

BACKGROUND: Osteogenesis imperfecta (Q78.0) and Ehlers-Danlo syndrome (Q79.6) are rare inherited (orphan) connective tissue diseases with variable clinical manifestations and a wide range of molecular defects. Data on the prevalence of these diseases are fragmentary due to the heterogeneous clinical picture and low availability of molecular diagnostics both in the world and in Russia. However, understanding the frequency of these diseases may help to optimize diagnosis and improve the quality of medical care for this category of patients.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

AIM: To analyze the prevalence of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlo syndrome in the Republic of Bashkortostan according to medical records.

MATERIALS AND METHODS: Data on the population of the republic were obtained from the official website of the Federal State Statistics Service for the Republic of Bashkortostan. Information on the incidence of diseases was taken from the reports of the Medical Information and Analytical Center of the Republic of Bashkortostan, analysis of the card file of the Republican Medical and Genetic Center (Ufa) and analysis of the Republican Medical Information and Analytical System «ProMed». Molecular genetic studies were performed by massively parallel sequencing.

RESULTS: A total of 199 patients with osteogenesis imperfecta have been identified in the Republic of Bashkortostan, 69 (34.6%) of them are under active observation. Molecular genetic study was performed for 64 patients (32.1%), and 16 pathogenic changes in the COL1A1 gene, 11 pathogenic mutations in the COL1A2 gene, one mutation each in the P3H1 and IFITM5 genes were detected. 112 males and 87 females were identified. The share of patients under 18 years of age in the whole republic amounted to 36.1%. In Ufa 80 patients were registered, the percentage of patients under active surveillance amounted to 42.5%. In general, 133 patients with Ehlers-Danlo syndrome were registered in the Republic of Bashkortostan, of which 30 patients (22.5%) were under active surveillance. Molecular genetic study was carried out in 43 patients (32.3%), and 5 changes of nucleotide sequence in the COL5A1 gene and 3 in the COL5A2 gene were revealed. There were 71 men and 62 women. As in the case of LE, patients older than 18 years prevail — 89 patients (66.9%), 18 patients (28.6%) were under active surveillance. The overall prevalence of osteogenesis imperfecta in the Republic of Bashkortostan amounted to 5.031 cases per 100,000 population, Ehlers-Danlo syndrome — 3.362 cases per 100,000 population. Patients with osteogenesis imperfecta are more often on active follow-up compared to Ehlers-Danlo syndrome (48.6% and 22.5%, respectively), which is explained by a longer period of work with this group of patients.

CONCLUSION: The prevalence of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlo syndrome in the Republic of Bashkortostan according to medical records was determined. The total prevalence of osteogenesis imperfecta in the Republic of Bashkortostan amounted to 5.031 cases per 100 thousand population, Ehlers-Danlo syndrome - 3.362 cases per 100 thousand population.

KEYWORDS: osteogenesis imperfecta; Ehlers-Danlo syndrome; prevalence; epidemiology.

ОБОСНОВАНИЕ

Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся низкой костной массой и хрупкостью костей, вызывающее значительное снижение качества жизни пациентов из-за боли, неподвижности, деформаций скелета и дефицита роста [1]. Снижение прочности костей приводит к множественным патологическим, малотравматичным переломам [2, 3]. Внескелетные проявления могут включать зубные аномалии, серо-голубые склеры, потерю слуха, гипермобильность суставов и — реже — мышечную слабость, сердечно-сосудистые и легочные осложнения. По оценкам, заболеваемость НО составляет в среднем 1:10 000 [4]. Идентификация вариантов в генах, связанных с НО, у легко пораженных или бессимптомных людей подтверждает наличие более широкого клинического спектра, который варьируется от низкой костной массы и раннего остеопороза до прогрессирующего деформирующего и перинатального летального НО [5]. Большинство случаев имеет аутосомно-доминантное наследование, существуют рецессивные и до 30% спорадические формы [6].

Синдром Элерса-Данлоса (СЭД) представляет собой наследственное заболевание соединительной ткани с разнообразными фенотипическими проявлениями. Несмотря на клиническую гетерогенность, основными симптомами являются хрупкость и избыточная растяжимость кожи, гипермобильность суставов и чрезмерная кровоточивость [7]. Клинический спектр тяжести варьирует от легкой гиперрастяжимости кожи и гипермобильности суставов до тяжелых физических дефектов и угрожающих жизни сосудистых осложнений [8].

СЭД является относительно редким заболеванием, поражающим 1 человека на 5000–10 000 человек. Данные литературы зачастую противоречивы, что связано с недостаточным количеством исследований, отсутствием до определенного времени унифицированных подходов к диагностике и в целом ее высокой сложностью [9, 10]. На сегодняшний день не выявлено существенных расовых или географических факторов, влияющих на распространенность СЭД. Классический тип СЭД присутствует примерно у 1 из каждых 20 000 человек [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ распространенности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан по данным медицинской документации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках эпидемиологического исследования изучены показатели распространенности НО и СЭД в Республике Башкортостан, территориальные особенности и ряд дополнительных эпидемиологических характеристик, таких как половой и возрастной составы. Численность населения Республики Башкортостан на 01.01.2023 г. составляет 4 051 005 человек, из них 1 899 317 мужчин и 2 151 688 женщин. Данные о численности населения республики в целом, о распределении населения по полу и по возрастным группам, а также о численности населения, проживающего в районах и городах республики, получены на официальном сайте Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан

[<https://02.rosstat.gov.ru/>]. Распространенность заболевания (болезненность, prevalence) вычислялась по формуле: «(Число первичных обращений по поводу заболеваний, выявленных в данном и в предыдущие годы / средняя численность населения) x 1000». Информация о частоте встречаемости заболеваний взята на основе отчетов ГКУЗ РБ Медицинский информационно-аналитический центр, анализа картотеки ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр — общее количество пациентов и анализа Республиканской медицинской информационно-аналитической системы «ПроМед» — пациенты, находящиеся под активным наблюдением, поскольку заполнение данной базы началось в 2018 г. Диагноз «Неосвершенный остеогенез» устанавливался медицинскими генетиками на основании клинических признаков, таких как сочетание множественных низкотравматических переломов с ранним дебютом, наличие голубой окраски склер, патологии эмали и при исключении вторичных причин раннего развития остеопороза. Диагноз «Синдром Элерса-Данло» устанавливался медицинскими генетиками на основании модифицированных Вильфраншских критериев. Для части пациентов была проведена молекулярно-генетическая диагностика с применением метода параллельного массового секвенирования. Карты распространенности заболеваний составлены с использованием программного обеспечения Ms. Paint 3D.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в Республике Башкортостан было выявлено 199 пациентов с НО, из них под активным наблюдением — 69 (34,6%) пациентов. Мужчин выявлено 112, женщин — 87 человек. Доля пациентов младше 18 лет в целом по республике составила 36,1%. Основные характеристики данной выборки представлены в таблице 1. В Уфе зарегистрировано 80 пациентов, процент находящихся

ся под активным наблюдением несколько больше, чем в среднем по республике (42,5%), как и доля пациентов младше 18 лет (45%). В крупных городах с населением более 100 000 человек (Стерлитамак, Нефтекамск, Салават, Октябрьский) всего зарегистрировано 23 пациента, из них под активным наблюдением — только 6 (26%). Также отмечается преобладание пациентов старше 18 лет (74%), при этом доля пациентов с установленным молекулярным диагнозом сопоставима со средними показателями по республике (26%). В населенных пунктах с населением менее 100 000 человек проживает 96 пациентов с НО, из них 37 находятся под активным наблюдением (38,5%). Среди всех пациентов было выявлено 166 спорадических и 15 семейных случаев заболевания (табл. 2). Был проведен анализ распространенности НО в различных населенных пунктах Республики Башкортостан. Данные о распространенности НО в районах республики приведены на рис. 1.

В целом частота встречаемости НО по Республике Башкортостан составляет 5,031 случая на 100 000 населения, если провести расчет с учетом всех пациентов. Если объединить семейные случаи заболевания, частота уменьшится до 4,576 случая на 100 000 населения. Регионы с наиболее высокими показателями распространенности: Кушнаренковский, Аскинский, Нуримановский, Чишминский и Белокатайский, где частота встречаемости была больше 10 на 100 000 населения. Отчасти это объясняется семейными случаями в данных районах, но при корректировке частоты по семейным случаям показатели Аскинского, Нуримановского и Белокатайского районов не изменились. В большинстве районов и городов республики частота варьировала от 3 до 10 случаев на 100 000 населения, в Белорецком, Бирском, Туймазинском и Абзелиловском районах она была менее 3. В 21 районе и административном округе не было зарегистрировано ни одного пациента с НО. Отмечается

Таблица 1. Основные демографические характеристики пациентов с НО в Республике Башкортостан

Категории	До 18 лет	Старше 18 лет	Мужчины	Женщины
Всего пациентов	72 (0,361)	127 (0,639)	112 (0,562)	87 (0,438)
На учете в «ПроМед»	35 (0,486)	41 (0,322)	42 (0,375)	34 (0,390)
До 18 лет			39 (0,348)	33 (0,379)
Старше 18 лет			73 (0,652)	54 (0,621)

Таблица 2. Эпидемиологические характеристики пациентов с НО в Республике Башкортостан в зависимости от места проживания

Категории	Всего	Уфа	Города >100 000 населения	Города <100 000 населения
Всего пациентов	199	80	23	96
На учете в «ПроМед»	69 (0,346)	34 (0,425)	6 (0,260)	37 (0,385)
До 18 лет	72 (0,361)	36 (0,450)	6 (0,260)	30 (0,313)
Старше 18 лет	127 (0,639)	44 (0,550)	17 (0,740)	66 (0,687)

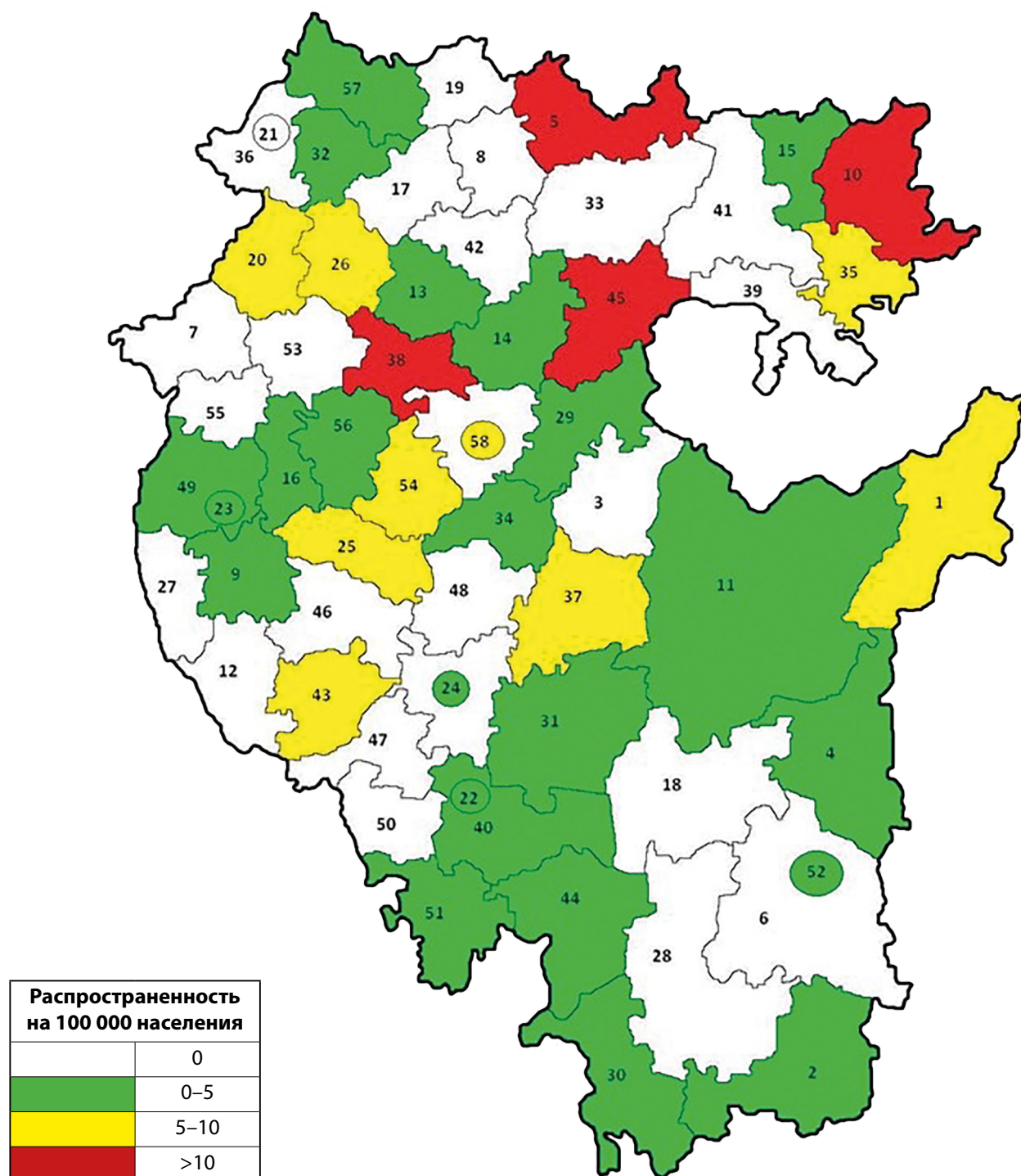


Рисунок 1. Территориальный анализ распространенности НО в Республике Башкортостан.

повышенная частота встречаемости НО в крупных городах республики — Уфе и Стерлитамаке, а также близлежащих районах, что, вероятнее всего, обусловлено более высоким качеством оказания медицинской помощи, и в Учалинском районе. Данный район относится к Башкирскому Зауралью и представляет регион с наименьшей транспортной доступностью относительно остальной территории республики, так как территория района вытянулась полосой вдоль восточного склона Уральских гор. Молекулярно-генетическое исследование проведено для 64 пациентов (32,1%), при этом выявлено 16 патогенных изменений в гене *COL1A1*, 11 патогенных мутаций в гене *COL1A2*, по одной мутации в генах *P3H1* и *IFITM5*.

Более подробные данные о молекулярной архитектуре НО представлены в предыдущих публикациях [6, 12, 13].

В целом в Республике Башкортостан зарегистрировано 133 пациента с синдромом Элерса-Данло, из них под активным наблюдением находятся 30 пациентов (22,5%). Мужчин в целом по республике 71 человек, женщин — 62. Как и в случае с НО, преобладают пациенты старше 18 лет — их 89 человек (66,9%). Основные демографические характеристики пациентов с СЭД представлены в таблице 3. В Уфе зарегистрированы 54 пациента с СЭД, из них только 8 человек находятся под активным наблюдением (14,8%), доля пациентов младше 18 лет чуть меньше, чем в целом по республике (26,9%). В крупных

Таблица 3. Основные характеристики пациентов с СЭД в Республике Башкортостан

Категории	До 18 лет	Старше 18 лет	Мужчин	Женщин
Всего пациентов	44 (0,330)	89 (0,670)	71 (0,533)	62 (0,467)
На учете в «ПроМед»	19 (0,431)	11 (0,123)	14 (0,197)	16 (0,258)
До 18 лет			21 (0,295)	23 (0,370)
Старше 18 лет			50 (0,705)	39 (0,629)

Таблица 4. Эпидемиологические характеристики пациентов с СЭД в Республике Башкортостан в зависимости от места проживания

Категории	Всего	Уфа	Города >100 000 населения	Города <100 000 населения
Всего СЭД	133	54	16	63
На учете в «ПроМед»	30 (0,225)	8 (0,148)	3 (0,187)	18 (0,286)
До 18 лет	44 (0,330)	16 (0,269)	5 (0,312)	23 (0,365)
Старше 18 лет	89 (0,669)	38 (0,703)	11 (0,688)	40 (0,635)

городах зарегистрировано 16 пациентов с СЭД, из них 3 пациента находятся под активным наблюдением (18,7%). Распределение по возрастным группам сопоставимо со средними данными по республике — 31,2% пациентов младше 18 лет. В населенных пунктах менее 100 000 населения проживают 63 пациента с СЭД, из них 23 младше 18 лет (36,5%). Под активным наблюдением находятся 18 пациентов (28,6%). Среди всех пациентов было выявлено 111 спорадических и 8 семейных случаев заболевания. Основные эпидемиологические данные по пациентам с синдромом Элерса-Данло представлены в таблице 4. Был проведен анализ распространенности СЭД в различных населенных пунктах Республики Башкортостан (рис. 2). В целом по республике распространенность СЭД составила 3,362 на 100 000 населения. При исключении семейных случаев заболевания частота составила 2,831 случая на 100 000. Районами, где частота встречаемости превысила 10 на 100 000 населения, были Бакалинский, Толбазинский и Миякинский, при этом при рассмотрении семейных случаев, как один, столь же высокие показатели остались в Толбазинском районе. В остальных районах и городах не было выявлено значимого преобладания частоты встречаемости случаев СЭД. В Уфе показатель распространенности составил 4,387 на 100 000 населения, после коррекции семейных случаев — 3,819. В 26 районах и административных округах не было зарегистрировано ни одного пациента с СЭД. При оценке географической распространенности синдрома в республике также не было выявлено зон накопления заболевания. Молекулярно-генетическое исследование проведено для 43 пациентов (32,3%), при этом выявлено 5 изменений нуклеотидной последовательности в гене COL5A1 и 3 — в гене COL5A2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования наследственных форм заболеваний соединительной ткани как в России, так и в мире, носят фрагментарный характер. Существует лишь несколько эпидемиологических исследований по оценке распро-

страненности НО в популяциях мира. В исследовании южноамериканской популяции Orolí et al. был оценен уровень распространенности скелетных дисплазий при рождении, частота встречаемости НО составила 0,4 на 10 000 новорожденных [14]. В исследовании Stoll. частота встречаемости НО при рождении составила 1 на 15 000 новорожденных в Страсбурге (Франция) и его окрестностях [13]. D.O. Sillence et al. при исследовании австралийской популяции выделили три больших группы пациентов с НО. Первая группа — доминантно наследуемый НО с голубыми склерами. По данным переписи населения 1976 г., минимальная частота в штате Виктория оценивалась как 127 на 3 746 000, то есть 3–4 на 100 000 населения. В период с 1955 по 1974 гг. включительно минимальная заболеваемость составила 3–5 на 100 000 или 1 на 28 500 живорожденных. Вторая группа — перинатальный летальный НО с рентгенографически «сморщенными» бедренными костями и ребрами с «четками». В период с 1965 по 1975 гг. родилось 12 младенцев с этим вариантом НО, частота составила 12 на 749 851 или 1–6 на 100 000 живорождений. Третья группа — прогрессивно деформирующий НО с нормальными склерами. В 1976 г., когда численность населения по переписи составляла 3 746 000 человек, в штате Виктория проживало 18 больных. Таким образом, минимальная распространенность этого синдрома составляла 18 на 3 746 000, то есть 0,48 на 100 000. В период с 1955 по 1976 гг. включительно в штате Виктория был зарегистрирован 21 больной новорожденный, 13 из которых выжили, а 8 умерли. Таким образом, минимальная заболеваемость составила 21 на 1 444 716, то есть 1,45 на 100 000 живорожденных [16]. В Дании частота болезни в популяции составила 21,8 случая на 100 000 населения [17]. НО встречается во всем мире без гендерных различий. По оценкам, в Соединенных Штатах насчитывается примерно 25 000–50 000 больных. Хотя эти цифры могут быть занижены, поскольку легкие формы НО зачастую остаются недиагностированными. Один случай НО приходится примерно на 10 000 живорожденных в США, но во всем мире заболеваемость

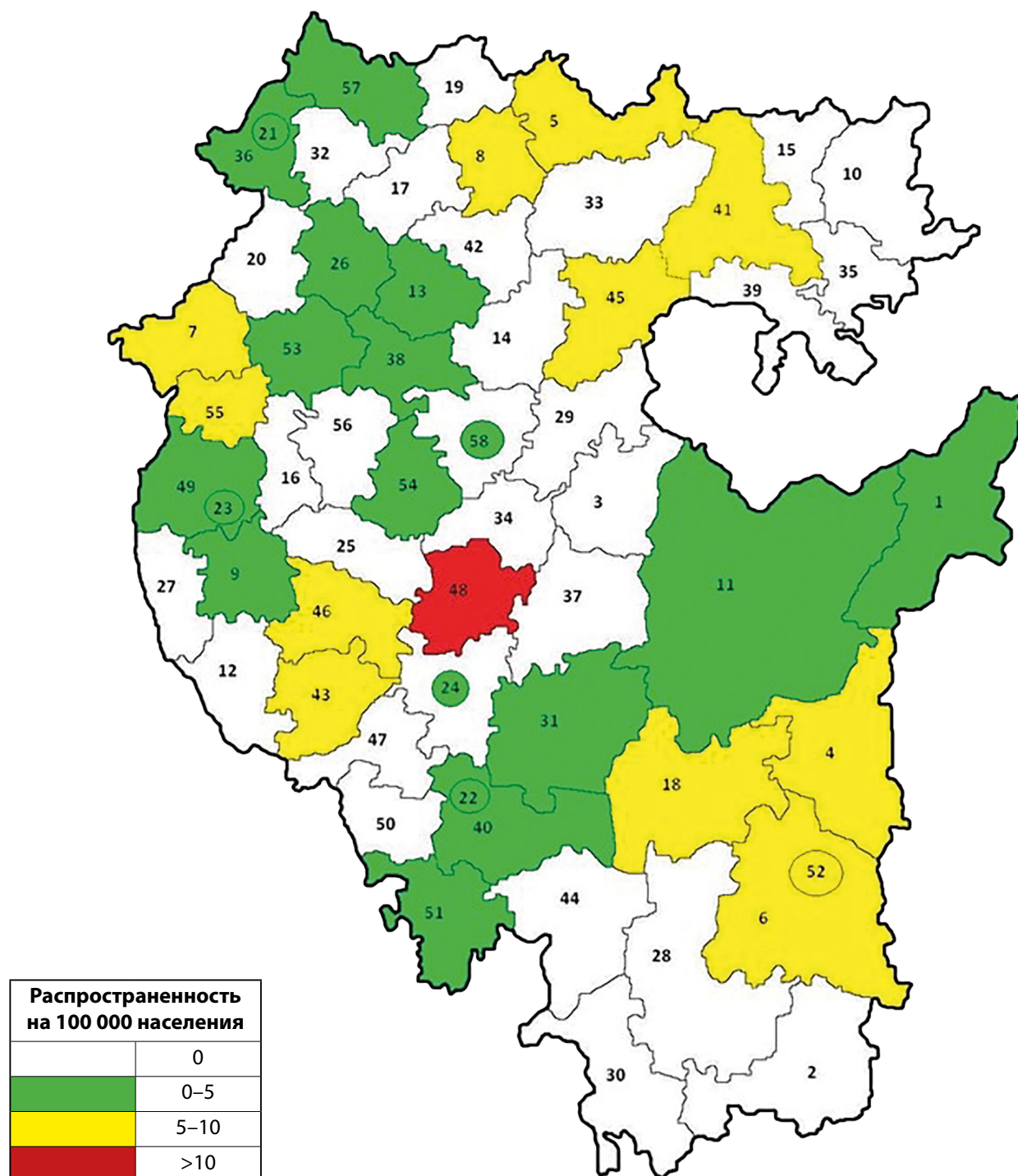


Рисунок 2. Территориальный анализ распространенности СЭД в Республике Башкортостан.

варьируется [18]. Если учитывать данную оценку с поправкой на численность населения (в США в 2007 г. — 302,2 млн, в России на 1 августа 2015 г. — 146,4 млн человек), в РФ может находиться 12 500–25 000 пациентов с НО. В российский регистр НО включено описание 650 случаев, из них 421 — у детей, что свидетельствует о значительной по масштабам гиподиагностике заболевания. Причиной этому может быть недостаточная осведомленность врачей в вопросах диагностики и лечения НО [19]. В российских популяциях распространенность НО с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования составляет в республиках Адыгея 1:65 000, Саха Якутия 1:7869, Башкортостан 1:24 824, Татарстан 1:52 316,

Удмуртия 1:22 194, Марий Эл 1:57 190, Костромская область 1:74 080, Тверская область 1:25 333. При исследовании распространенности НО в Ростовской области выявлено 19 семей (29 больных) с АД типом наследования и 1 семья (1 больной) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Общая распространенность заболевания составила 1:16 582 (или 6,03 на 100 000 населения) [20].

СЭД является относительно редким заболеванием, поражающим 1 на 5000–10 000 человек. Данные литературы противоречивы, что связано с недостаточным количеством исследований, отсутствием до определенного времени унифицированных подходов к диагностике

и в целом ее высокой сложностью [9, 10]. На сегодняшний день не выявлено существенных расовых или географических факторов, влияющих на распространенность СЭД. Классический тип СЭД присутствует примерно у 1 из каждых 20 000 человек [11]. Лица с отягощенной наследственностью имеют 50% вероятность развития болезни [21]. Сосудистый тип СЭД составляет относительно небольшой процент всех случаев (около 4–5%) и поражает примерно 1 из каждых 50 000–250 000 человек [9]. Кроме того, дети людей с этим заболеванием имеют 50% шанс унаследовать заболевание, поскольку сосудистый СЭД почти всегда имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Гипермобильность, отличительная черта гипермобильного типа СЭД, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и в целом это наиболее распространенный тип СЭД, но точная частота не определена из-за отсутствия понимания, что есть гипермобильный тип СЭД, а что — доброкачественная гипермобильность или часть недифференцированного фенотипа, поскольку отсутствуют подтверждающие молекулярно-генетические тесты, способные помочь в дифференциальной диагностике данного типа СЭД [22, 23]. Исследования частоты встречаемости в России носят единичный характер. Так, по данным Зинченко и соавт., в популяциях европейской части России распространенность СЭД I и СЭД II составила в среднем 1:9466 с вариацией по популяциям: 1:1716 в Татарстане, 1:1892 в Карачаево-Черкесской Республике, 1:3675 в Брянской области, 1:4169 в Башкортостане, 1:6815 в Ростовской области, 1:14 331 в Кировской области, 1:20 000 в Архангельской области, 1:29 739 в Удмуртии, 1:25 333 в Тверской области, 1:30 479 в Краснодарском крае, 1:30 767 в Марий Эл, 1:37 784 в Чувашии, 1:50 900 в Адыгее [24–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общая распространенность несовершенного остеогенеза в Республике Башкортостан составила 5,031 случая на 100 тыс. населения, синдрома Элерса-Данло — 3,362 случаев на 100 000 населения. Пациенты с несовершенным остеогенезом чаще находятся под активным наблюдением по сравнению с теми, у кого диагностирован синдром Элерса-Данло (48,6% и 22,5% соответственно), что объясняется более длительным периодом работы с этой группой больных. Как и для многофакторных заболеваний соединительной ткани, отмечается выраженная территориальная неоднородность, связанная как с накоплением семейных случаев, так и с особенностями оказания медицинской помощи данным категориям пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Грант в форме субсидий из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых — аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса — НОЦ-ГМУ-2023).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Тюрин А.В. — написание статьи; Валеева Д.И. — получение, анализ данных и интерпретация результатов; Ахиярова К.Э. — получение, анализ данных и интерпретация результатов; Хусаинова Р.И. — разработка концепции и дизайна исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marom R, Lee Y, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2016;172(4):367–383. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31532>
- Robinson M-E, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone*. 2019;126:11–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.021>
- Peddada KV, Sullivan BT, Margalit A, Sponseller PD. Fracture Patterns Differ Between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures. *J Pediatr Orthop*. 2018;38(4):e207–e212. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001137>
- Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(1):17052. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
- Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):708–715. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000813>
- Nadyrshina D, Zaripova A, Tyurin A, Minniakhmetov I, Zakharova E, Khusainova R. Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). *Genes (Basel)*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13010124>
- Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers–Danlos Syndromes. *Nat. Rev. Dis. Prim*. 2020; 6. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0194-9>
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012;82(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x>
- Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J Vasc Surg*. 2016;64(6):1869–1880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.06.120>
- Pinna R, Cocco F, Campus G, et al. Genetic and developmental disorders of the oral mucosa: Epidemiology; molecular mechanisms; diagnostic criteria; management. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):12–27. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12261>
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers–Danlos syndrome, classic type. *Genet Med*. 2010;12(10):597–605. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181eed412>
- Merkuryeva E, Markova T, Tyurin A, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Calvarial Doughnut Lesions with Bone Fragility in Three Families with a Recurrent SGMS2 Gene Variant. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24098021>
- Tyurin A, Merkuryeva E, Zaripova A, et al. Does the c.-14C>T Mutation in the IFITM5 Gene Provide Identical Phenotypes for Osteogenesis Imperfecta Type V? Data from Russia and a Literature Review. *Biomedicines*. 2022;10(10):2363. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102363>
- Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet*. 1986;23(4):328–332. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.23.4.328>
- Stoll C, Dott B, Roth M, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet*. 1989;35(2):88–92. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb02912.x>
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101–116. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>
- Andersen PE, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet*. 1989;36(4):250–255. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb03198.x>

18. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporosis Rep.* 2007;5(3):91-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z>
19. Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В. Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: Результаты аудита Федерального регистра // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т. 13. — С. 44–48. [Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margiyeva TV, Chumakova OV. Osteogenesis imperfecta in children in the Russian Federation: Results of the Federal registry audit. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(1):44-48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1514>
20. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах // *Медицинская генетика.* — 2008. — Т. 7. — С. 20–29. [Zinchenko RA, Ginter EK. Osobennosti Medikomediko-Geneticheskogo geneticheskogo Konsul'tirovaniya konsul'tirovaniya v Razlichnyh razlichnyh Populyaciayah populyaciayah i Etnicheskikh etnicheskikh Gruppahgruppah. *Medicinskaya genetika.* 2008;7:20-29 (In Russ.)]
21. Malfait F, De Paep A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2005. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30070>
22. Peterson B, Coda A, Pacey V, Hawke F. Physical and mechanical therapies for lower limb symptoms in children with Hypermobility Spectrum Disorder and Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2018;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-018-0302-1>
23. Jansson A, Saartok T, Werner S, Renström P. General joint laxity in 1845 Swedish school children of different ages: Age- and gender-specific distributions. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2004. doi: <https://doi.org/10.1080/08035250410023971>
24. Амелина С.С., Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области // *Медицинская генетика.* — 2005. — Т. 4. — С. 371–377. [Amelina SS, Shokarev RA, Krivencova NV, Hlebnikova OV, El'chinova GI, Zinchenko RA. Genetiko-Epidemiologicheskoe epidemiologicheskoe izuchenie Rostovskoj Oblastioblasti. *Medicinskaya genetika.* 2005;4:371-377 (In Russ.)]
25. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Кириллов А.Г., и др. Дифференциация Этнических Групп России По Генам Наследственных Болезней // *Медицинская генетика.* — 2007. — Т. 6. — С. 29–37. [Zinchenko RA, El'chinova GI, Galkina VA, Kirillov AG, i dr. Differenciaciya Etnicheskikh Grupp Rossii Po Genam Nasledstvennyh Boleznej. *Medicinskaya genetika.* 2007;6:29-37 (In Russ.)]
26. Зинченко Р.А., Гинтер, Е.К. Наследственные Болезни в Популяциях Человека. В: «Национальное руководство. Наследственные болезни»; Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Eds.; ГЭОТАР-Медиа: Москва, 2012; С. 662–704. [Zinchenko RA, Ginter EK. Nasledstvennye Bolezni v Populyaciayah Cheloveka. V: «Nacional'noe rukovodstvo. Nasledstvennye bolezni»; Bochkov NP, Ginter EK, Puzyrev VP, Eds.; GEOTAR-Media: Moskva, 2012; S. 662–704 (In Russ.)]
27. Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Старцева Е.А., Козлова С.И., и др. Медико- и Популяционно-Генетическое Описание Архангельской Области // *Генетика.* — 1996. — Т. 32. — С. 837–841 [Mamedova RA, El'chinova GI, Starceva EA, Kozlova SI, i dr. Mediko-i Populyacionno-Geneticheskoe Opisanie Arhangel'skoj Oblasti. *Genetika.* 1996;32:837-841 (In Russ.)]
28. Макаов А.Х., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Распространенность Синдрома Элерса-Данло в Ряде Популяций России // *Современные проблемы науки и образования.* 2016 [Makaov AH, El'chinova GI, Galkina VA, Kucev SI, Zinchenko RA. Rasprostranennost' Sindroma Elersa-Danlo v Ryade Populyacij Rossii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016 (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тюрин Антон Викторович**, к.м.н., доцент [Anton V. Tyurin, PhD, associate professor]; адрес: г. Уфа, ул. Ленина 3, 450008 [address: Ufa Lenina str. 3, 450008]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>; Scopus Author ID: 57195130662; eLibrary SPIN: 5046-3704; e-mail: anton.bgmu@gmail.com

Валеева Диана Ильдаровна [Diana I. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-3719>; e-mail: Diana2537@yandex.ru

Ахиярова Карина Эриковна [Karina E. Akhiiarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>; eLibrary SPIN: 8796-2645; e-mail: liciadesu@gmail.com

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., доцент [Rita I. Khusainova, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; eLibrary SPIN: 4091-9326; e-mail: ritakh@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 27.01.2024. Одобрена к публикации: 05.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тюрин А.В., Валеева Д.И., Ахиярова К.Э., Хусаинова Р.И. Исследование распространенности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан // *Остеопороз и остеопатии.* — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13158>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tyurin AV, Valeeva DI, Ahiiarova KE, Khusainova RI. Study of the prevalence of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlo syndrome in the Republic of Bashkortostan. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(3):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13158>