

# Дифференциальная диагностика ювенильного идиопатического артрита и множественной эпифизарной дисплазии: опыт мультидисциплинарного взаимодействия

Д.В. Осипова<sup>1</sup>, Т.В. Маркова<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2,3</sup>, Е.В. Мельченко<sup>2</sup>, Т.С. Нагорнова<sup>1</sup>, И.П. Никишина<sup>4</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, С.И. Куцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России

196603, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, Пушкин,

ул. Парковая, 64-68

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России

198015, Российская Федерация,

Санкт-Петербург,

ул. Кирочная, 41

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва,

Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics

115522, Russian Federation, Moscow,

Moskvorechye str., 1

<sup>2</sup>N. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery

196603, Russian Federation, Saint

Petersburg, Pushkin,

Parkovaya str., 64-68.

Под нашим наблюдением находилось три пациента в возрасте от 7 до 13 лет с множественными эпифизарными дисплазиями (МЭД) из трех неродственных семей. Для уточнения диагноза проводились генеалогический анализ, клинический осмотр пациентов и членов семьи первой степени родства, а также оценка данных рентгенографии длинных трубчатых костей. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза МЭД 1-го и 2-го типов основывалось на результатах массового параллельного секвенирования целевой панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии. Для уточнения молекулярно-генетического диагноза МЭД 4-го типа проводили полный анализ гена *SLC26A2* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных сформулированы ключевые направления дифференциальной диагностики МЭД и ЮИА. Показано, что существенное значение при проведении дифференциальной диагностики имеет анализ данных рентгенологического обследования пациентов.

**Ключевые слова:** множественная эпифизарная дисплазия, ювенильный артрит, скелетная дисплазия, *COMP*, *SLC26A2*, *COL9A2*

**Для цитирования:** Осипова ДВ, Маркова ТВ, Кенис ВМ, Мельченко ЕВ, Нагорнова ТС, Никишина ИП, Захарова ЕЮ, Дадали ЕЛ, Куцев СИ. Дифференциальная диагностика ювенильного идиопатического артрита и множественной эпифизарной дисплазии: опыт мультидисциплинарного взаимодействия. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):608–617.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND MULTIPLE EPIPHYSEAL DYSPLASIA: EXPERIENCE OF MULTIDISCIPLINARY INTERACTION

Darya V. Osipova<sup>1</sup>, Tatiana V. Markova<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2,3</sup>, Evgenii V. Melchenko<sup>2</sup>, Tatyana S. Nagornova<sup>1</sup>, Irina P. Nikishina<sup>4</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>1</sup>, Elena L. Dadali<sup>1</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>1</sup>

**Introduction.** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common multifactorial disease characterized by the presence of chronic inflammation in the joints, entheses and other structures of the musculoskeletal system in combination with a certain range of extraskeletal disorders. Vast variety of JIA clinical variants and the variability of the disease course make primary and differential diagnosis difficult, which often leads to a delayed start of treatment and an inadequate choice of medical therapy or, conversely, an excess of medication. In the range of differential diagnostic conditions that have similar symptoms and are manifested by severe arthralgia, gait disturbance, joint stiffness, as well as the presence of effusion and gradual progression of bone destruction mainly in the epiphyseal plate, one should remember about hereditary skeletal dysplasias, primarily from a genetically heterogeneous group of multiple epiphyseal dysplasias (MED).

**The aim** of the study – description of the clinical and genetic characteristics of three patients with various genetic variants of MED and defining approaches for their differential diagnosis with JIA.

**Materials and methods.** There were three patients from three unrelated families aged from 7 to 13 years old under our supervision. To clarify the diagnosis, a genealogical analysis, a clinical examination of patients and first-degree relatives, as well as an assessment of X-ray images of long tubular bones were carried out. Molecular genetic confirmation of the MED diagnosis types 1 and 2 was based on the results of custom panel sequencing consisting of 166 genes responsible for the development of hereditary skeletal pathology. To clarify the molecular genetic diagnosis of MED type 4, an analysis of the *SLC26A2* gene was performed using automated Sanger sequencing.

**Results.** Anamnestic, clinical, radiological, and molecular genetic characteristics of three unrelated patients with different genetic types of MED caused by variants in the *COMP*, *SLC26A2*, and *COL9A2* genes were analyzed. The first symptoms of the disease in observed patients with three different genetic variants of MED occurred at the age of 2–3 years old and were characterized by gait disturbance and climbing stairs difficulties. Gradually, these symptoms were accompanied by pain in large joints. According to the ultrasound examination of the joints, signs of synovitis were noted, as a result they were diagnosed with JIA (polyarticular variant, seronegative for rheumatoid and antinuclear factor) and immunosuppressive therapy were prescribed without significant effect. The atypical course of the JIA was the reason for additional examination of patients by an orthopedist and geneticist. Careful analysis of the large joints radiographs made it possible to suspect one of the variants of MED in our patients based on the detection of distinctive signs, which were characterized by abnormal ossification (diminished size and flattening) of the epiphyses and abnormal shape and structure of the femoral head epiphysis. Molecular genetic analysis was performed to confirm the diagnosis. As a result, a pathogenic variant of the nucleotide sequence in the *COMP* gene was detected in one of the patients, two pathogenic variants in the *SLC26A2* gene in another patient, and one pathogenic variant in the *COL9A2* gene in the third patient, which made it possible to confirm the final diagnosis of MED type 1

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41  
<sup>4</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Осипова Дарья Валерьевна, [osipova.dasha2013@yandex.ru](mailto:osipova.dasha2013@yandex.ru)

**Contacts:** Darya Osipova, [osipova.dasha2013@yandex.ru](mailto:osipova.dasha2013@yandex.ru)

**Поступила** 12.07.2023  
**Принята** 18.09.2023

with an autosomal dominant type of inheritance, MED type 4 with an autosomal recessive type of inheritance and MED type 2 with an autosomal dominant type of inheritance, respectively. Based on the results of our own research and analysis of the literature data, key directions for the differential diagnosis of MED and JIA were formulated. It is shown that the analysis of the X-ray images of patients is essential in differential diagnosis.

**Conclusion.** Despite the significant overlap of the clinical symptoms between JIA and MED, the key to the early diagnosis of MED is a comprehensive examination, which included genealogical analysis, features of clinical manifestations and disease course in combination with distinctive radiological signs including delayed ossification of the epiphyses of tubular bones typical for MED. However, the question remains about the probability of a combined nature of osteoarticular disorders, i. e., the possible development of JIA in patients with hereditary skeletal dysplasias which requires in-depth study in the future.

**Key words:** multiple epiphyseal dysplasia, juvenile arthritis, skeletal dysplasia, *COMP*, *SLC26A2*, *COL9A2*

**For citation:** Osipova DV, Markova TV, Kenis VM, Melchenko EV, Nagornova TS, Nikishina IP, Zakharova EYu, Dadali EL, Kutsev SI. Differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis and multiple epiphyseal dysplasia: Experience of multidisciplinary interaction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):608–617 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2023-608-617

## Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из распространенных мультифакторных ревматических заболеваний детского возраста, характеризующихся наличием хронического воспаления в суставах, энтезисах и других структурах опорно-двигательного аппарата в сочетании с определенным спектром внескелетных нарушений. Точные данные по эпидемиологии ЮИА отсутствуют; в разных странах первичная заболеваемость варьирует от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения, а распространенность — от 0,05% до 0,6% [1]. Многообразие клинических вариантов ЮИА, нашедших свое отражение в классификации ЮИА международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR, International League of Associations for Rheumatology), и вариабельность течения затрудняют диагностику и дифференциальную диагностику, что нередко приводит к отсроченному началу лечения и неадекватному выбору лекарственных средств либо, напротив, к избыточности медикаментозной терапии. В круге дифференциально-диагностических состояний, имеющих сходную симптоматику и проявляющихся артралгиями, нарушением походки, ограничением движения в суставах, а также частым наличием выпота в суставах и постепенным нарастанием костной деструкции преимущественно эпифизарных зон, следует обсуждать ряд наследственных заболеваний, прежде всего множественные эпифизарные дисплазии (МЭД). МЭД — это генетически гетерогенная группа скелетных дисплазий, характеризующаяся преимущественной задержкой оссификации эпифизов трубчатых костей и в меньшей степени тел позвонков [2, 3]. Их общая распространенность в европейских странах составляет 1 на 20 000 населения [4]. Необходимость тесного мультидисциплинарного взаимодействия врачей смежных медицинских специальностей, особенно ревматологов, ортопедов и генетиков, в вопросах изучения костно-суставной патологии детского

возраста с учетом высоких рисков инвалидизации пациентов, можно отнести к числу приоритетных задач современной медицинской науки и здравоохранения. Стремительное накопление новых данных о генетических причинах и механизмах развития заболеваний, в том числе МЭД, требует постоянного повышения информированности детских ревматологов, что будет способствовать раннему распознаванию скелетных нарушений, имеющих наследственную природу.

В настоящее время известно семь генов, ответственных за возникновение МЭД [4], белковые продукты которых образуют большие макромолекулярные комплексы в хрящевом матриксе либо участвуют в модификации его белков, обеспечивая необходимые морфологические и механические свойства хряща: олигомерный белок хрящевого матрикса (ген *COMP*), матрилин-3 (ген *MATN3*),  $\alpha 1$ –3 цепи коллагена IX типа (гены *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*), сульфатный транспортер (ген *SLC26A2*) и активируемая кальцием нуклеотидаза-1 (ген *CANT1*). Первые пять генетических вариантов имеют ауто-сомно-доминантный тип наследования, тогда как *SLC26A2*-ассоциированная МЭД 4-го типа (ОМIM: 226900) и *CANT1*-ассоциированная МЭД 7-го типа (ОМIM: 617719) наследуются ауто-сомно-рецессивно.

Первые симптомы при разных типах МЭД, как правило, развиваются в первые два года жизни и характеризуются нарушением походки и/или артралгиями [5, 6]. Так, при *COMP*-ассоциированной МЭД 1-го типа (ОМIM: 132400) первые симптомы возникают в возрасте 2–3 лет в виде нарушения походки, трудности подъема по лестнице и из горизонтального положения. Эти симптомы, а также умеренное повышение уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) часто приводят к постановке диагноза — врожденной миопатии. К 4–7 годам к этим симптомам присоединяются боли в крупных суставах, что нередко расценивается как проявление ЮИА. При *SLC26A2*-ассоциированной МЭД 4-го типа ведущими симптомами

являются прогрессирующее ограничение подвижности в суставах, чаще локтевых, тазобедренных и голеностопных в сочетании с варусным приведением стоп, а также контрактурами пястно-фаланговых суставов, при этом артралгии присоединяются в возрасте 5–9 лет [5]. Достаточно часто при отдельных генетических вариантах МЭД в пораженных суставах обнаруживаются признаки синовита, который возникает в результате хронического повреждения и дегенерации суставного гиалинового хряща, представляющего собой эрозивно-подобный хондролит [7].

Сходство клинических проявлений и наличие специфических изменений в суставах у пациентов с МЭД и ЮИА может затруднить своевременную постановку правильного диагноза, что часто приводит к назначению длительной иммуносупрессивной терапии практически без положительной динамики.

**Цель** настоящего исследования – описание клинико-генетических характеристик трех пациентов с различными генетическими вариантами множественной эпифизарной дисплазии и определение подходов к дифференциальной диагностике с ювенильным идиопатическим артритом.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились три пациента в возрасте от 7 до 13 лет из трех неродственных семей. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза МЭД 1-го и 2-го типов основывалось на результатах массового параллельного секвенирования таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии.

Выделение геномной ДНК проводилось из цельной крови с помощью набора DNAeasy (QiaGen, Германия), согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием реактивов (qubit BR, qubit HS) производителя по стандартному протоколу. Для пробоподготовки была использована методика, основанная на мультиплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК. Секвенирование таргетной панели проводилось на секвенаторе Ion Torrent S5 (Thermo Fisher Scientific, США) со средним покрытием не менее 80×; количество таргетных областей с покрытием  $\geq 90$ –94%. Для аннотации выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте DNAREcommendations [8]. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Ion Torrent. Для уточнения молекулярно-генетического диагноза МЭД 4-го типа проводили полный анализ гена *SLC26A2* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v. 2.1.1. Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional v. 2021.3. Оценка патогенности и причинности генетических вариантов проводилась в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [9].

Валидация выявленных вариантов у пробандов, генотипирование сибсов и родителей проводилась методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI PRISM 3500xl (Applied Biosystems, США). Последовательности праймеров подобраны согласно референсной последовательности целевых участков генов *COMP* (NM\_000095), *SLC26A2* (NM\_000112.4) и *COL9A2* (NM\_001852.4).

У родителей пробандов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

### Результаты

На основании анализа анамнестических данных, особенностей фенотипа и результатов рентгенологического исследования крупных суставов конечностей у трех пациентов с направляющим диагнозом ЮИА и отсутствием значительного положительного эффекта от проводимой противоревматической терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), было заподозрено наличие различных генетических вариантов МЭД. Диагноз подтвердился благодаря проведению молекулярно-генетического анализа, в результате которого у одного из пациентов был обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *COMP*, у другого – патогенные варианты в гене *SLC26A2*, у третьего – в гене *COL9A2*, что позволило диагностировать у них МЭД 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования, МЭД 4-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования и МЭД 2-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM:600204) соответственно. Приводим описание клинико-генетических характеристик обследованных пациентов.

#### Пробанд 1

Девочка, проконсультирована в возрасте 10 лет 7 месяцев по поводу жалоб родителей на нарушение походки, быструю утомляемость при ходьбе и боли в тазобедренных суставах. Родилась в браке молодых родителей, не связанных кровным родством. В семье есть еще двое здоровых младших сибсов. Беременность первая, протекала без осложнений. Роды оперативные, на сроке 38 недель по причине наличия эндопротезирования тазобедренных суставов у матери в возрасте 17 лет. Масса тела при рождении составила 3300 г (+0,15 SD), длина – 52 см (+1,91 SD), оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Раннее психомоторное развитие протекало по возрасту. Способность к самостоятельной ходьбе приобрела к возрасту 10 месяцев. В возрасте 2 лет родители отметили появление «утиной» походки и усиление поясничного лордоза, а к 5-летнему возрасту появилась быстрая утомляемость при ходьбе, трудности подъема по лестнице и из положения на корточках. К 6-летнему возрасту присоединились жалобы на боли в правом тазобедренном, левом коленном и голеностопных суставах, которые беспокоили в течение нескольких лет и стали причиной обследования у ревматолога. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) были выявлены признаки синовита коленных суставов. Результаты исследования на иммунологические маркеры, включая ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ),

были отрицательными. По совокупности клинико-анамнестических данных был диагностирован ЮИА, и в возрасте 9 лет инициирована терапия сульфасалазином с последующей сменой препарата на метотрексат в сочетании с этанерцептом. На фоне лечения практически отсутствовала положительная динамика. Анализ данных рентгенограмм и магнитно-резонансной томографии (МРТ) тазобедренных суставов показал наличие двустороннего асептического некроза головок бедренных костей, что ранее расценивалось ортопедом как подозрение на болезнь Легга – Кальве – Пертеса. Ребенок был направлен в федеральное учреждение ортопедического профиля, где было проведено полное рентгенологическое исследование, на основании которого была заподозрена МЭД 1-го типа и рекомендована консультация врача-генетика.

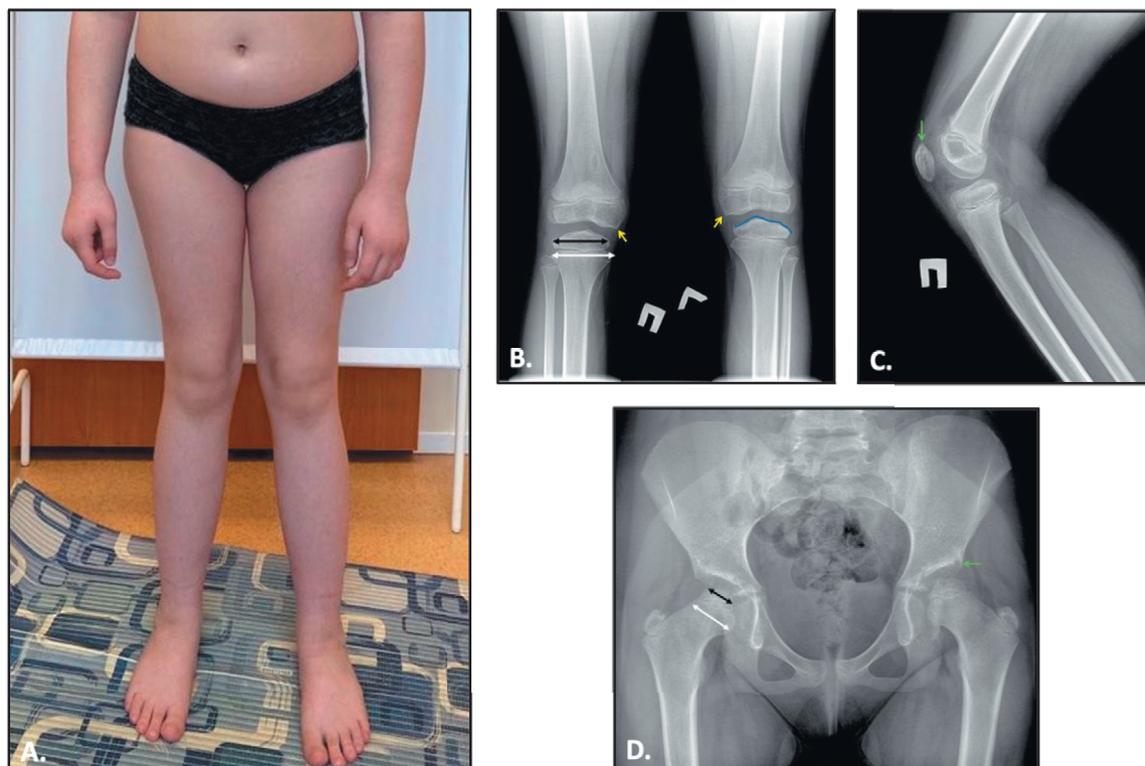
При осмотре ребенка врачом-генетиком в возрасте 10 лет 7 месяцев рост составил 144,3 см (+0,25 SD), масса тела – 43,5 кг (0 SD). Обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония, переваливающаяся походка по типу «утиной», использование приемов Говерса при подъеме с пола. Выявлено ограничение отведения и объема ротационных движений в тазобедренных суставах, поясничный гиперлордоз, вальгусная деформация коленных суставов и плоско-вальгусная установка стоп (рис. 1А).

При рентгенологическом исследовании обнаружено значительное уменьшение размеров, снижение высоты и неровность контуров эпифизов головок бедренных

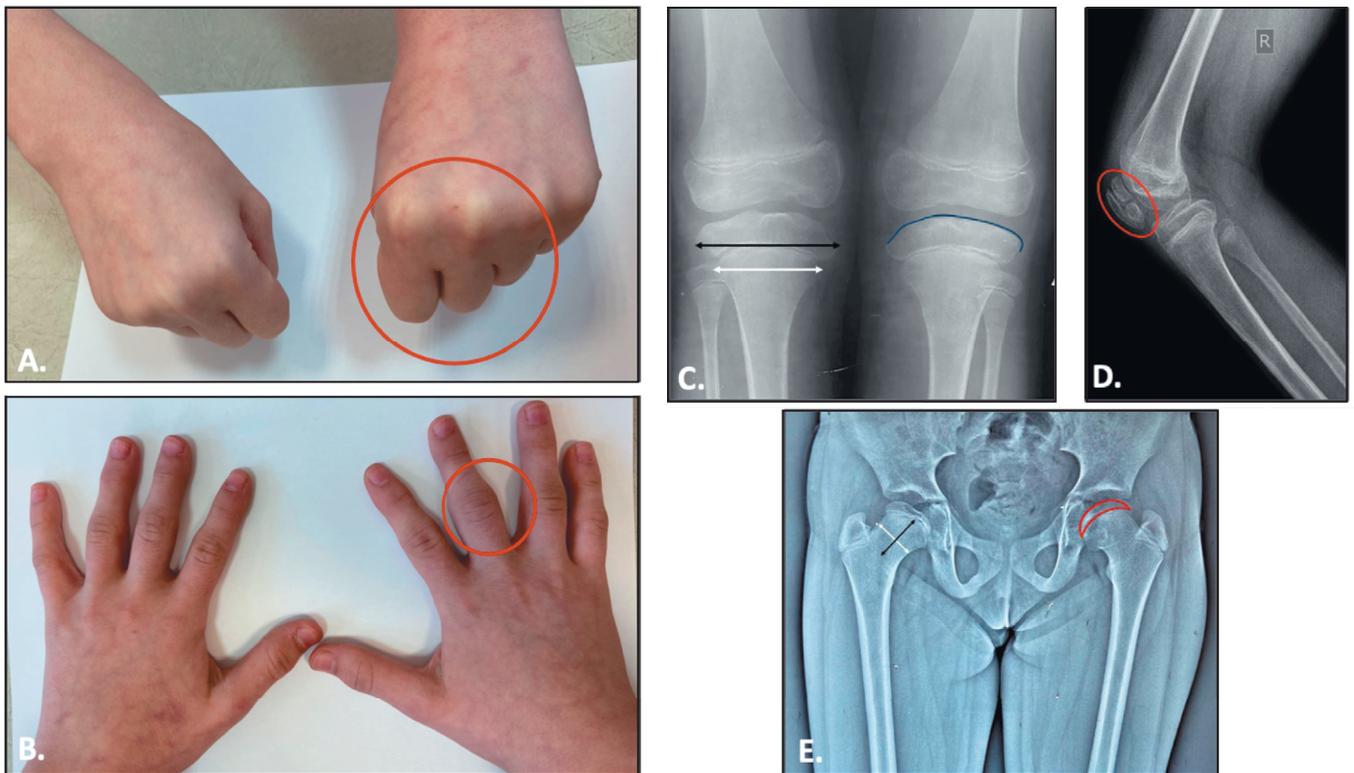
костей, выраженное уплощение эпифизов области коленных суставов (рис. 1В, С, D), что подтвердило начальные предположения о наличии у ребенка МЭД 1-го типа. В результате секвенирования таргетной панели, включающей гены, ответственные за возникновение скелетных дисплазий, обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *COMP* (NM\_000095):c.827C>G (p.Pro276Arg) в гетерозиготном состоянии, описанный ранее в базе HGMD (CM013255) как патогенный. Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру обнаруженный вариант подтвержден у ребенка и выявлен у матери пробанда в гетерозиготном состоянии. Учитывая наличие аналогичной симптоматики у матери пробанда, которой было проведено эндопротезирование тазобедренных суставов в раннем возрасте, установлен диагноз МЭД 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования.

### Пробанд 2

Девочка, осмотрена в возрасте 13 лет в связи жалобами на нарушение походки, ограничение разгибания в локтевых суставах и боли в проксимальном межфаланговом суставе III пальца правой кисти. Родилась от первой физиологической беременности, первых родов в срок, с массой тела 3650 г (+0,98 SD), длиной 51 см (+1,37 SD). Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. В течение первых лет жизни родители стали замечать



**Рис. 1.** Внешний вид и рентгенологическая картина тазобедренных и коленных суставов пробанда с множественной эпифизарной дисплазией 1-го типа: А – фото нижних конечностей, вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная установка стоп; В, С – рентгенограммы коленных суставов в прямой и боковой проекциях: В – неравномерная оссификация дистальных эпифизов бедренных костей с формированием «зубцов» (желтые стрелки), уменьшение ширины эпифиза большеберцовой кости (черная стрелка) по отношению к ширине метафиза (белая стрелка), неровные контуры оссифицированной части эпифиза большеберцовой кости (синяя линия); С – дополнительные точки и неравномерность оссификации надколенника (зеленая стрелка); D – рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции: уменьшение размера проксимального эпифиза бедренной кости (черная стрелка) по отношению к метафизу – шейке бедренной кости (белая стрелка), задержка оссификации наружных отделов вертлужной впадины (зеленая стрелка)



**Рис. 2.** Внешний вид кистей и рентгенологическая картина тазобедренных и коленных суставов пробанда с множественной эпифизарной дисплазией 4-го типа: А – ограничение сгибания II пястно-фалангового сустава; В – припухлость в области проксимального межфалангового сустава III пальца правой кисти; С, D – рентгенограммы коленных суставов в прямой и боковой проекциях: С – увеличение ширины эпифизов большеберцовых костей (черная стрелка) по отношению к ширине метафиза (белая стрелка), сглаженность контура оссифицированной части эпифиза большеберцовой кости (синяя линия); D – специфический паттерн оссификации надколенника – «двухслойный» надколенник (красная линия); E – рентгенограмма тазобедренных суставов пациента в прямой проекции: шеечная соха *vara* (*soxa breva*) – уменьшение длины шейки бедренной кости (черная стрелка) по отношению к ее ширине (белая стрелка), полулунный контур эпифиза бедренной кости (красная линия)

переваливающуюся «утиную» походку, вальгусную деформацию нижних конечностей. В возрасте 7 лет появились боли в области тазобедренных суставов при ходьбе. Девочка отказывалась ходить, быстро уставала. Позже родители заметили контрактуры локтевых суставов, ограничение разгибания в коленных суставах при ходьбе. В возрасте 12 лет появилась боль и припухлость в III межфаланговом суставе правой кисти. Ортопедом по данным рентгенологического исследования была заподозрена МЭД. Однако по результатам обследования у ревматолога был диагностирован ювенильный полиартрит, серонегативный. При компьютерной томографии (КТ) обнаружены признаки синовита проксимального межфалангового сустава III пальца правой кисти, локтевых суставов, а при УЗИ – признаки синовита локтевых, правого голеностопного сустава, пястно-фаланговых суставов обеих кистей. На фоне проводимой терапии метотрексатом положительная динамика практически отсутствовала, сохранялось значительное ограничение объема движений во всех суставах.

При осмотре ребенка рост составил 149,4 см ( $-1,0$  SD), масса тела – 45,9 кг (0 SD). Обращали на себя внимание сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов, кифосколиоз грудного отдела позвоночника и наклон туловища вперед в вертикальном положении. Выявлено ограничение отведения и объема ротационных движений в тазобедренных суставах, латеральное смещение надколенников и приведение стоп. При попытке

сжать пальцы в кулак выявлялось резкое ограничение сгибания во II пястно-фаланговом суставе (рис. 2А). Отмечалось также утолщение проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей и болезненная припухлость в проксимальном межфаланговом суставе III пальца правой кисти (рис. 2В).

При рентгенологическом исследовании тазобедренных суставов обнаружено уменьшение шеечно-диафизарного угла (*soxa vara*) и укорочение шейки бедра (*soxa breva*), полулунная форма эпифизов головок бедренных костей за счет их резкого уплощения (рис. 2Е). На рентгенограмме коленных суставов в боковой проекции выявлен специфический признак – «двухслойный» надколенник (рис. 2D).

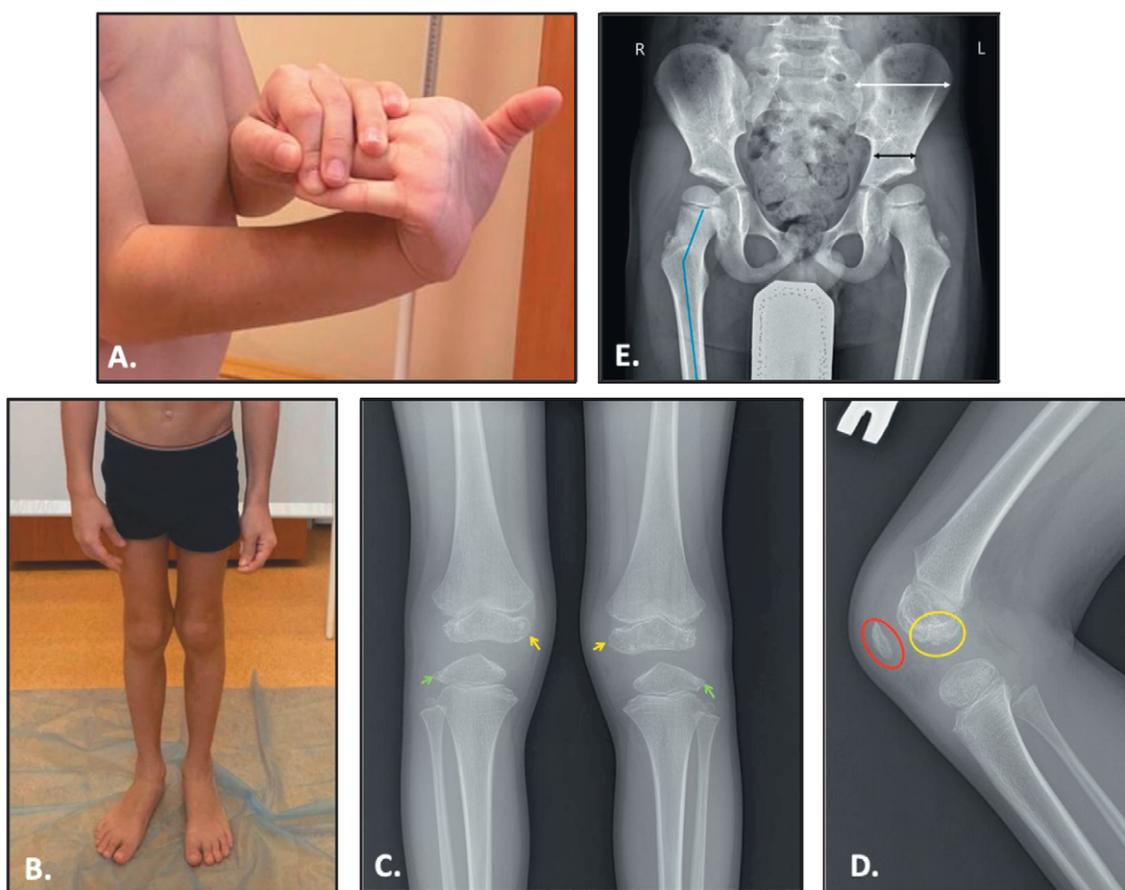
По совокупности клинико-рентгенологических данных ребенка было заподозрено наличие МЭД 4-го типа и назначено секвенирование нуклеотидной последовательности гена *SLC26A2* по Сэнгеру. В результате исследования у пробанда обнаружены два варианта в гене *SLC26A2* (NM\_000112.4): в интроне 1 – с.-26+2Т>С и в экзоне 3 – с.835С>Т (р.Arg279Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии, – которые ранее уже были описаны как патогенные в базе HGMD: (CS992255) и (CM960498) соответственно. У родителей пробанда эти нуклеотидные варианты выявлены в гетерозиготном состоянии: у отца – с.-26+2Т>С, у матери – с.835С>Т (р.Arg279Trp), – что позволило подтвердить диагноз МЭД 4-го типа с аутосомно-рецессивным наследованием.

Пробанд 3

Мальчик в возрасте 7 лет 10 мес., предъявляющий жалобы на боли в коленных и голеностопных суставах, нарастающие к концу дня, повышенную утомляемость при ходьбе и утреннюю скованность в суставах нижних конечностей. У пробанда есть здоровый сибс. Семейный анамнез отягощен по материнской линии: мать пробанда невысокого роста – 150 см, страдает двусторонним коксартрозом и гонартрозом, бабушка имеет выраженную вальгусную деформацию нижних конечностей и боли в коленных суставах. Ребенок родился от второй беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных родов, с массой тела 3250 г (–0,1 SD), длиной 50 см (+0,43 SD). Раннее психомоторное развитие протекало по возрасту. В возрасте 3 лет ребенок начал испытывать трудности при подъеме с пола, родители стали замечать, что он не мог встать после игры в песочнице, появились боли в коленных и голеностопных суставах. Ревматологом был диагностирован ЮИА без признаков активного воспаления. На фоне проводимого лечения нестероидными противовоспалительными препаратами в сочетании с курсами физиотерапии продолжали беспокоить боли в коленных суставах. Учитывая также жалобы

на сохраняющиеся симптомы мышечной слабости у ребенка, неврологом для исключения миопатии было назначено исследование уровня КФК, который соответствовал норме (108,6 Ед/л). В возрасте 5 лет после повторного обследования в стационаре по данным МРТ коленных, тазобедренных и голеностопных суставов были выявлены признаки двустороннего экссудативного синовита и начата терапия метотрексатом, а в течение последнего года получал этанерцепт. Отсутствие лабораторной активности, ответа на стандартную противоревматическую терапию и ГИБП явились поводом для проведения дифференциальной диагностики между ЮИА и МЭД, в связи с чем ребенок проконсультирован ортопедом федерального центра, где по типичной рентгенологической картине высказано предположение о наличии одного из генетических вариантов МЭД.

При осмотре ребенка в возрасте 7 лет 10 месяцев рост составил 117,5 см (–1,64 SD), масса тела – 18,7 кг (–2,25 SD). Пробанд астенического телосложения, с дефицитом массы тела. Обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония, гипермобильность суставов, использование приемов Говерса при подъеме с пола, нарушение осанки и плоско-вальгусная установка стоп (рис. 3А, В).



**Рис. 3.** Внешний вид и рентгенологическая картина тазобедренных и коленных суставов пробанда с множественной эпифизарной дисплазией 2-го типа: А – гипермобильность суставов кистей; В – фото нижних конечностей, плоско-вальгусная установка стоп; С, D – рентгенограмма коленных суставов в прямой и боковой проекциях: С – неравномерная оссификация эпифизов бедренных (желтые стрелки) и большеберцовых (зеленые стрелки) костей; D – задержка оссификации надколенника (красная линия), неравномерность оссификации мышечков бедренных костей (желтая линия); E – рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции: увеличение шеечно-диафизарного угла – соха valga (синяя линия), уменьшение ширины крыла подвздошной кости (белая стрелка) по отношению к ее перешейку (черная стрелка)

При рентгенологическом исследовании тазобедренных суставов в прямой проекции обнаружено увеличение шеечно-диафизарного угла (*coxa valga*) без существенных признаков эпифизарной дисплазии головок бедренных костей (рис. 3Е). На рентгенограммах коленных суставов выявлено уменьшение высоты эпифизов бедренных и большеберцовых костей с формированием «холмообразного» неровного полициклического контура (рис. 3С), а в боковой проекции – уменьшение размера и неоднородность структуры надколенника (рис. 3D).

Выявленные изменения были характерны для одного из генетических вариантов МЭД с аутосомно-доминантным типом наследования. В результате секвенирования таргетной панели генов, ответственных за развитие наследственных скелетных дисплазий, обнаружен синонимичный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена *COL9A2* (NM\_001852.4): с.186G>A (p.Pro62Pro) в гетерозиготном состоянии, описанный ранее в базе мутаций HGMD как патогенный (CS991357). Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру обнаруженный вариант был подтвержден у ребенка и выявлен у матери в гетерозиготном состоянии, что явилось основанием для установления диагноза МЭД 2-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования.

### Обсуждение

Вопросы дифференциальной диагностики ЮИА с группой наследственных заболеваний костно-суставной системы у детей не теряют своей актуальности, несмотря на несомненный прогресс медицинской науки в области как ревматологии, так и генетики. Гетерогенность ЮИА с многообразием клинических вариантов, далеко не всегда сопровождающихся манифестной лабораторной активностью и выраженными сдвигами острофазовых показателей, обуславливает значительные трудности проведения дифференциальной диагностики ЮИА и МЭД. В статье представлено три клинических наблюдения пациентов детского возраста с признаками деструктивной полиартропатии, выраженными болями, нарушением функции ходьбы, ограничением подвижности суставов в сочетании с выявленными с помощью лучевых методов исследования синовиитами без лабораторных признаков воспаления, у которых был диагностирован ЮИА и отмечалась резистентность к проводимой терапии. В результате проведения генеалогического анализа, учета анамнестических данных, особенностей фенотипических проявлений и результатов рентгенологического исследования заподозрено наличие у пациентов различных вариантов МЭД. Это предположение подтвердилось при проведении молекулярно-генетического анализа, в результате которого были обнаружены патогенные варианты в генах *COMP* и *COL9A2* в гетерозиготном состоянии и в гене *SLC26A2* в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило установить диагноз МЭД 1-го, 2-го и 4-го типов соответственно.

Ген *COMP* локализован на хромосоме 19p13.11. Его белковый продукт является пентамерным гликопротеином экстрацеллюлярного матрикса, входящим в состав хрящей, связок и мышц [6]. Его уникальная структура стимулирует процесс фибриллогенеза путем образования макромолекулярной сети с другими белками, такими как коллаген I, II и IX типов, матрилин-3, агрекан и фибронектин,

что обеспечивает раннюю ассоциацию и организацию коллагеновых фибрилл во внеклеточном хрящевом матриксе [10] и помогает осуществлять связь мышцы с ее сухожилием [11]. Большинство описанных в литературе случаев МЭД 1-го типа ассоциировано с миссенс-вариантами, локализованными в T3-повторах кальмодулинового белкового домена: на их долю приходится 85% всех обнаруженных патогенных вариантов [3]. Вариант с.827C>G (p.Pro276Arg), обнаруженный у первого пробанда, локализован в первом T3-повторе белка *COMP* и был неоднократно описан в литературе у пациентов с МЭД 1-го типа [6, 12, 13]. Открытие таргетной терапевтической мишени MID1/mTORC1 позволило исследователям начать поиски эффективной терапии, способной уменьшить стресс эндоплазматического ретикулума [4] и активировать процессы деградации мутантного белка в ростовой пластинке хряща. Так, было показано, что у мышей с индуцированной мутацией в гене *COMP*, получавших лечение ресвератролом, снижалось внутриклеточное накопление мутантного белка, что приводило к уменьшению воспаления и гибели хондроцитов, в результате нормализации проведения сигнала по пути MID1/mTORC1, что в конечном итоге привело к усилению пролиферации хондроцитов и увеличению длины конечностей у мышей с мутацией в гене *COMP*. Таким образом, препарат ресвератрол рассматривается в качестве потенциального средства, позволяющего уменьшить гибель хондроцитов и смягчить клиническое течение при так называемых *COMP*опатиях [14]. Стоит отметить, что необходимо проведение качественных рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов, так как данные экспериментальных работ не позволяют нам однозначно оценить эффективность препарата и экстраполировать полученные результаты на реальную клиническую практику.

Первые клинические проявления МЭД 1-го типа возникают уже в раннем детском возрасте и характеризуются задержкой темпов моторного развития, переваливающейся «утиной» походкой, быстрой утомляемостью при ходьбе, трудностями подъема по лестнице и с пола, что в сочетании с мышечной гипотонией, слабостью связочного аппарата, приводящей к гипермобильности суставов, и нерезко выраженным повышением уровня активности КФК часто приводит к ошибочной диагностике миопатии, в связи с чем пациенты длительное время наблюдаются у неврологов [6, 15]. Однако спустя несколько лет к указанным симптомам присоединяются боли в тазобедренных суставах, часто в сочетании с рентгенологическими признаками болезни Легга – Кальве – Пертеса. Боли в коленных суставах, которые сопровождаются признаками синовиита, на начальном этапе расцениваются как проявления ЮИА. Это становится причиной направления таких пациентов к ревматологам и обуславливает назначение противоревматической терапии.

Похожее клиническое течение, манифестирующее с симптомов миопатии, встречается и при наиболее редких *COL9*-ассоциированных формах МЭД. Коллаген IX типа является членом семейства фибрилл-ассоциированных коллагенов с прерывающимися тройными спиралями. Считается, что коллаген IX типа связывается с поверхностью фибрилл коллагена II/XI типа и протеогликанами во внеклеточном хрящевом матриксе, участвуя в процессе их организации и обеспечивая необходимые морфологические свойства хряща [4, 16].

Как при МЭД 1-го типа, диагностированной у первого пробанда, так и при МЭД 2-го типа, выявленной у третьего пробанда, симптомы миопатии являлись следствием тендопатии, а гипермобильность суставов была обусловлена структурными нарушениями в области мышечно-сухожильных сочленений, что было показано К.А. Piróg и соавт. [15] на экспериментальной мышинной модели. Существует предположение, что такая ограниченная локализация патологических изменений связана с преимущественной экспрессией гена *COMP* и генов коллагена IX типа в мышечно-сухожильном сочленении [17]. Однако миопатия не является постоянным признаком МЭД, ассоциированной с мутациями в гене *COMP* или в генах коллагена IX типа, что говорит о существовании значительной меж- и внутрисемейной изменчивости клинических признаков.

Так, синонимичная замена с.186G>A (p.Pro62Pro), обнаруженная в гене *COL9A2* у третьего пробанда в нашей выборке, была ранее описана G.C. Jackson и соавт. [17] у 5 членов одной семьи из трех поколений. Первые признаки миопатии, обнаруженные у пациента, впервые обратившегося на прием в возрасте 9 лет, манифестировали в 3 года и проявлялись изменением походки по типу «утиной», использованием приемов Говерса и трудностями поднятия ног при беге. К 9 годам присоединились жалобы на боли в коленных и голеностопных суставах, что согласуется с клинической картиной МЭД 2-го типа, наблюдавшейся у нашего пробанда. Обращает внимание, что сибсы пробанда не предъявляли похожих жалоб, но у большинства членов этой семьи в пубертатном возрасте был диагностирован рассекающий остеохондрит различной локализации. У наблюдаемого нами пробанда при использовании инструментальных методов визуализации не были обнаружены признаки рассекающего остеохондрита, что не исключает его развития в более позднем возрасте.

В свою очередь клиническое течение МЭД, обусловленной мутациями в гене *SLC26A2*, совершенно отличается от других типов, что позволяет с легкостью дифференцировать ее с другими формами МЭД. Впервые ген *SLC26A2* был картирован J. Hästbacka и соавт. [18] в 1994 г. в районе хромосомы 5q32. Его белковый продукт является трансмембранным переносчиком в хондроциты ионов сульфата, который участвует в сульфатировании протеогликанов хрящевого матрикса, регулируя процесс их эндохондральной оссификации [19].

Развитие МЭД 4-го типа у второго пробанда было обусловлено вариантами с.-26+2T>C и с.835C>T (p.Arg279Trp) в комплаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SLC26A2*. Известно, что аминокислотная замена p.Arg279Trp наиболее часто встречается у пациентов с МЭД 4-го типа в европейской популяции и обнаруживается в 1/3 аллелей [20].

Первые клинические симптомы МЭД 4-го типа характеризуются нарушением походки, болью в тазобедренных и коленных суставах, в ряде случаев — дисплазией тазобедренных суставов и врожденной косолапостью. По мере прогрессирования заболевания у всех больных развиваются контрактуры крупных суставов и второго пястно-фалангового сустава, что является отличительным признаком этого варианта МЭД [5, 21]. Вместе с тем характер поражения кистей с некоторой асимметричностью изменений с ревматологической точки зрения не исключает возможности сочетания МЭД с ЮИА.

Таким образом, важнейшим симптомом, объединяющим всех пациентов с МЭД и значительно ограничивающим их функциональную активность, является раннее развитие деструктивного поражения суставов, обусловленного аномальной оссификацией эпифизов и имитирующего «ревматоидоподобный» характер изменений. Сходство клинических симптомов МЭД и ЮИА, прогрессирующая с возрастом деструкция суставов в сочетании с синовитами значительно затрудняют постановку правильного диагноза и зачастую приводят к назначению противоревматической иммуносупрессивной терапии, которая практически не достигает успеха. Наш собственный опыт и обобщение данных литературы позволили выделить ряд ключевых признаков, которые необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики этих двух групп заболеваний [1, 5, 6]:

1. Наличие острой манифестации у значительной части пациентов с ЮИА, особенно при системном варианте, в сочетании с экстраартикулярными симптомами воспаления (повышение температуры, лимфаденит, серозиты и т. д.), что практически никогда не встречается у пациентов с МЭД.

2. Утренняя скованность и клинически манифестная припухлость суставов более характерны для ЮИА, чем для МЭД.

3. Значительные сдвиги острофазовых показателей, в первую очередь высокий уровень С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, преимущественно наблюдаются при ЮИА, хотя их отсутствие не исключает первично-воспалительного характера поражения суставов.

4. Такие иммунологические маркеры, как РФ и АНФ выявляются у части (далеко не у всех) пациентов с ЮИА и не выявляются у пациентов с МЭД.

5. Наличие внескелетных проявлений, например, увеита, характерно для ЮИА и не встречается у пациентов с МЭД.

6. Сколиоз, поясничный лордоз и осевая деформация нижних конечностей значительно чаще наблюдаются у пациентов с МЭД и отмечаются лишь у единичных больных ЮИА (только при наличии тяжелого деструктивного коксита).

7. При некоторых генетических вариантах МЭД на начальных стадиях заболевания отмечаются типичные миопатические симптомы, что в совокупности с нерезко выраженным повышением уровня КФК приводит к диагностике врожденной миопатии.

8. Отсутствие эффекта от противоревматической, преимущественно иммуносупрессивной, терапии характерно для МЭД. При этом симптом-модифицирующий эффект, например, нестероидных противовоспалительных препаратов или ГИБП, может оказывать положительное влияние на проявление вторичных синовитов, а возможно, косвенным образом, — и на выраженность деструкции суставов.

Отдельное внимание необходимо уделить рентгенологическим проявлениям МЭД, которые служат информативными критериями на всех этапах дифференциальной диагностики. Так, при МЭД 1-го типа уже в возрасте 2–3 лет можно обнаружить задержку оссификации эпифизов в области тазобедренных суставов, характеризующуюся уменьшением их размеров с формированием так называемых «мини»-эпифизов. В меньшей степени поражаются эпифизы коленных суставов, что также проявляется их уменьшением,

а на поздних стадиях – уплощением и деформацией [6]. В то же время для МЭД 4-го типа характерно постепенное уменьшение высоты эпифизов головок бедренных костей, что придает им полулунную или грибовидную форму [5]. При редких COL9-ассоциированных МЭД патологическая оссификация эпифизов в большей степени затрагивает коленные суставы, что проявляется уменьшением высоты эпифизов дистальных бедренных и проксимальных большеберцовых костей с формированием «холмообразного» неровного контура и клинически характеризуется манифестацией артралгий, обусловленных ранним развитием остеоартрита, в первую очередь в области коленных суставов [22]. Характерным признаком МЭД 4-го типа, позволяющим дифференцировать ее от других вариантов, является «двухслойный» надколенник, наличие которого можно обнаружить на рентгенограммах коленных суставов в боковой проекции [5, 22].

Нами были выделены наиболее яркие рентгенологические признаки, характерные для МЭД и ЮИА, которые могут помочь специалистам в дифференциальной диагностике этих двух болезней (табл. 1).

**Таблица 1.** Рентгенологические признаки множественной эпифизарной дисплазии и ювенильного идиопатического артрита

№	МЭД [5, 6, 21]	ЮИА [1, 7]
1	Генерализованная задержка оссификации эпифизов	Разрастание метаэпифизов и остеопороз суставов в дебюте заболевания
2	Симметричная деформация и уплощение эпифизов: мини-эпифизы; полулунные, грибовидные эпифизы	Развитие дистрофических и эрозивных изменений костно-хрящевой ткани
3	Задержка костного возраста	Опережение костного возраста
4	Дегенеративный процесс преимущественно локализован в крупных суставах, несущих основную нагрузку	Превалируют деструктивные изменения суставов воспалительной этиологии
5	«Двухслойный» надколенник <sup>1</sup>	практически любой локализации (отсутствует закономерность поражения)
6	Дистрофический спондилолистез на уровне L5–S1 позвонков к 10–12 годам <sup>2</sup>	

**Примечание:** МЭД – множественная эпифизарная дисплазия; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; <sup>1</sup> – характерный признак для МЭД 4-го типа, реже встречается при МЭД 2-го типа; <sup>2</sup> – встречается при МЭД 4-го типа

Безусловно, значительную помощь в проведении дифференциальной диагностики, помимо анамнестических данных, могут оказать результаты проведения генеалогического

анализа, а также обследования родственников пациента первой и, при необходимости, второй степени родства. Так, в процессе консультирования семьи пробандов 1 и 3 симптомы МЭД, сходные с таковыми у пораженных детей, удалось выявить у их матерей, что позволило, во-первых, предположить диагноз наследственного заболевания, а во-вторых, установить тип его наследования после проведения молекулярно-генетического анализа.

### Заключение

Несмотря на значительное сходство клинических признаков ЮИА и МЭД, ключом к диагностике является совокупность комплексной оценки данных анамнеза, генеалогического анализа, особенностей клинических проявлений и течения заболевания, а также наличие специфических рентгенологических признаков задержки оссификации эпифизов трубчатых костей, регистрируемых с раннего детского возраста. Это диктует необходимость у всех пациентов с предполагаемым диагнозом ЮИА и отсутствием значительного положительного эффекта от проводимой противоревматической терапии провести тщательную оценку рентгенограмм для обнаружения признаков поражения эпифизов, типичных для МЭД. Подтверждение диагноза МЭД 4-го типа проводится методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру гена *SLC26A2*, а для диагностики других вариантов МЭД следует использовать методы секвенирования таргетной панели генов или полное секвенирование экзозома. За пределами настоящего исследования остается вопрос о возможности существования сочетанной природы костно-суставных нарушений, т. е. развития ЮИА у пациентов с генетическими заболеваниями костно-суставного аппарата. Наличие у пациентов с МЭД достоверных клинико-инструментальных признаков синовита, с одной стороны, обуславливает правомочность такого предположения, а с другой стороны, не исключает возможности «воспалительного фенотипа» МЭД, что требует углубленного изучения в ходе дальнейших исследований.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ассоциация детских ревматологов. Клинические рекомендации. Юношеский артрит. 2017;1-116. [Association of Pediatric Rheumatologists. Clinical recommendations. Juvenile arthritis. 2017;1-116 (In Russ.)].
2. Mortier GR, Chapman K, Leroy JL, Briggs MD. Clinical and radiographic features of multiple epiphyseal dysplasia not linked to the COMP or type IX collagen genes. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(8):606-612. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200690.
3. Anthony S, Munk R, Skakun W, Masini M. Multiple epiphyseal dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(3):164-172. doi: 10.5435/JAAOS-D-13-00173
4. Dennis EP, Greenhalgh-Maychell PL, Briggs MD. Multiple epiphyseal dysplasia and related disorders: Molecular genetics, disease mechanisms, and therapeutic avenues. *Dev Dyn.* 2021;250(3):345-359. doi: 10.1002/dvdy.221
5. Markova T, Kenis V, Melchenko E, Alieva A, Nagornova T, Orlova A, et al. Clinical and genetic characteristics of multiple epiphyseal dysplasia type 4. *Genes (Basel).* 2022;13(9):1512. doi: 10.3390/genes13091512
6. Маркова ТВ, Кенис ВМ, Никитин СС, Мельченко ЕВ, Нагорнова ТС, Осипова ДВ, и др. Дифференциальная диагностика миопатии и множественной эпифизарной

- дисплазии, обусловленной мутациями в гене COMP, в детском возрасте. *Нервно-мышечные болезни*. 2022;12(2):37-46. [Markova TV, Kenis VM, Nikitin SS, Melchenko EV, Nagornova TS, Osipova DV, et al. Differential diagnosis of myopathy and multiple epiphyseal dysplasia caused by mutations in the COMP gene in children. *Neuromuscular Diseases*. 2022;12(2):37-46 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-37-46
7. Kozhevnikov A, Pozdeeva NA, Melchenko EV, Konev M, Kenis VM, Afonichev KA, et al. Recessive multiple epiphyseal dysplasia in differential diagnosis of juvenile arthritis. *Proceedings of the 25th European Paediatric Rheumatology Congress (PREs 2018)*. *Paediatric Rheumatology*. 2018;16(Suppl 2):61.
  8. DNAREcommendations. Version 2.15.11. URL: <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> (Accessed: 23th October 2023).
  9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30
  10. Halász K, Kassner A, Mörgelin M, Heinegård D. COMP acts as a catalyst in collagen fibrillogenesis. *J Biol Chem*. 2007;282(43):31166-31173. doi: 10.1074/jbc.M705735200
  11. Tan K, Duquette M, Joachimiak A, Lawler J. The crystal structure of the signature domain of cartilage oligomeric matrix protein: implications for collagen, glycosaminoglycan and integrin binding. *FASEB J*. 2009;23(8):2490-2501. doi: 10.1096/fj.08-128090
  12. Chen TL, Posey KL, Hecht JT, Vertel BM. COMP mutations: Domain-dependent relationship between abnormal chondrocyte trafficking and clinical PSACH and MED phenotypes. *J Cell Biochem*. 2008;103(3):778-787. doi: 10.1002/jcb.21445
  13. Czarny-Ratajczak M, Lohiniva J, Rogala P, Kozłowski K, Perälä M, Carter L, et al. A mutation in COL9A1 causes multiple epiphyseal dysplasia: Further evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2001;69(5):969-980. doi: 10.1086/324023
  14. Posey KL, Coustry F, Veerisetty AC, Hossain MG, Gambello MJ, Hecht JT. Novel mTORC1 mechanism suggests therapeutic targets for COMPopathies. *Am J Pathol*. 2019;189(1):132-146. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.09.008
  15. Piróg KA, Briggs MD. Skeletal dysplasias associated with mild myopathy – A clinical and molecular review. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:686457. doi: 10.1155/2010/686457
  16. Bönemann CG, Cox GF, Shapiro F, Wu JJ, Feener CA, Thompson TG, et al. A mutation in the alpha 3 chain of type IX collagen causes autosomal dominant multiple epiphyseal dysplasia with mild myopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(3):1212-1217. doi: 10.1073/pnas.97.3.1212
  17. Jackson GC, Marcus-Soekarman D, Stolte-Dijkstra I, Verrips A, Taylor JA, Briggs MD. Type IX collagen gene mutations can result in multiple epiphyseal dysplasia that is associated with osteochondritis dissecans and a mild myopathy. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):863-869. doi: 10.1002/ajmg.a.33240
  18. Hästbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, Clines G, Reeve-Daly MP, Daly M, et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell*. 1994;78(6):1073-1087. doi: 10.1016/0092-8674(94)90281-x
  19. Härkönen H, Loid P, Mäkitie O. SLC26A2-associated diastrophic dysplasia and rMED-clinical features in affected finnish children and review of the literature. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):714. doi: 10.3390/genes12050714
  20. Rossi A, Superti-Furga A. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene (SLC26A2): 22 novel mutations, mutation review, associated skeletal phenotypes, and diagnostic relevance. *Hum Mutat*. 2001;17(3):159-171. doi: 10.1002/humu.1
  21. Unger S, Bonafé L, Superti-Furga A. Multiple epiphyseal dysplasia: Clinical and radiographic features, differential diagnosis and molecular basis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):19-32. doi: 10.1016/j.berh.2007.11.009
  22. Unger SL, Briggs MD, Holden P, Zabel B, Ala-Kokko L, Paassilta P, et al. Multiple epiphyseal dysplasia: Radiographic abnormalities correlated with genotype. *Pediatr Radiol*. 2001;31(1):10-18. doi: 10.1007/s002470000362

**Осипова Д.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>  
**Маркова Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>  
**Кенис В.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>  
**Мельченко Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>  
**Нагорнова Т.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>  
**Никишина И.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>  
**Захарова Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>  
**Дадали Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
**Куцев С.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>