

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ (ЧАСТЬ I). ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПОВЫШЕНИЕ КОСТНОЙ МАССЫ



© И.А. Скрипникова¹, Т.Т. Цориев^{1*}, Е.Ю. Полякова²

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

За почти 40-летнюю историю существования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) основное внимание уделялось рассмотрению вопросов диагностики низкой минеральной плотности кости (МПК), т.е. остеопороза, чему было посвящено множество отечественных и зарубежных публикаций. Значительно меньше освещались проблемы, связанные с повышенной МПК и касающиеся не только сложности интерпретации результатов, но и дальнейшей тактики ведения пациентов. Чаще всего подобные случаи в рутинной клинической практике остаются незамеченными из-за орфанного характера многих заболеваний, приводящих к развитию патологически высокой плотности костной ткани, и как правило трактуются как проявление остеоартроза. Безусловно, артроз, сколиоз и иные деформации суставов (особенно в позвоночнике) являются причиной завышения МПК в большинстве клинических ситуаций. Однако костные дисплазии, проявляющиеся диффузным или очаговым повышением МПК, могут, как и остеопороз, осложняться низкотравматическими переломами; также возникают неврологические и другие осложнения, способные привести к инвалидизации. Несмотря на крайне редкую встречаемость этих заболеваний, недостаточная осведомленность врачей об особенностях клинической и рентгенологической картины и течения склерозирующих костных дисплазий может повлечь за собой ошибки при постановке диагноза, прежде всего — неверную интерпретацию результатов ДРА. В нашем обзоре ставится задача кратко описать генетически обусловленные патологии, вызывающие чрезмерное повышение МПК, с целью привлечь внимание медицинской аудитории к данной проблеме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: (минеральная) плотность кости; остеопетроз; костные дисплазии.

CLINICAL MEANING OF HIGH BONE MINERAL DENSITY (PART I). GENETIC DISEASES CAUSING HIGH BONE MASS

© Irina A. Skripnikova¹, Timur T. Tsoriev^{1*}, Elena Yu. Polyakova²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

Over the nearly 40-year history of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), the main focus has been on the diagnosis of low bone mineral density (BMD), i.e. osteoporosis, which has been the subject of many domestic and foreign publications. The problems associated with increased BMD and related not only to the difficulty of interpreting the results, but also to further patient management tactics have been covered significantly less. Most often, such cases pass unnoticed in routine clinical practice due to the orphan nature of many diseases leading to the development of pathologically high bone density, and, as a rule, are interpreted as a manifestation of osteoarthritis. Of course, arthrosis, scoliosis and other joint deformities (especially in the spine) are the cause of overestimation of BMD in most clinical situations. However, bone dysplasia, manifested by a diffuse or focal increase in BMD, can, like osteoporosis, be complicated by low-traumatic fractures; neurological and other complications, potentially leading to disability, also occur. Despite the extremely rare occurrence of these diseases, doctors' insufficient awareness about the peculiarities of the clinical and radiological pattern and the course of sclerosing bone dysplasias can lead to errors in making a diagnosis, and first of all, to incorrect interpretation of the results of DXA. Our review aims to briefly describe genetically determined pathologies that cause an excessive increase in BMD, in order to attract the attention of the medical audience to this problem.

KEYWORDS: bone (mineral) density; osteopetrosis; developmental bone diseases (bone dysplasias).

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 40 лет, с момента появления методов неинвазивного измерения минеральной плотности кости (МПК) и прежде всего — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), вопросы диагностики

и коррекции низкой МПК были рассмотрены в многочисленных публикациях. Гораздо меньше внимания уделялось феномену повышенной МПК и изучению причин, патогенеза, течения, лечения и профилактики заболеваний, проявляющихся увеличением костной массы. В русскоязычной литературе относительно мало сообщений

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



о случаях чрезмерно высокой МПК, как из-за редкой встречаемости, так и по причине невнимания к таким ситуациям в рутинной клинической практике. Большинство нарушений, приводящих к высокой МПК, встречаются редко, и среднестатистический клиницист может не сталкиваться с конкретными диагнозами, однако полученные при остеоденситометрии крайне высокие значения МПК зачастую расцениваются врачами как проявление остеоартроза, особенно в позвонках. При этом высокие показатели костной плотности могут служить симптомом наследственной патологии или приобретенных заболеваний и проявляться низкотравматическими переломами, как и остеопороз. Осведомленность врачей, сталкивающихся в своей практической деятельности с патологией опорно-двигательного аппарата, о заболеваниях, характеризующихся повышенной МПК, не всегда достаточна, что прямо сказывается на тактике действий специалистов, дальнейшем течении заболевания, появлении его осложнений — вплоть до инвалидизации и резкого снижения качества жизни пациента.

Согласно классификации ВОЗ, значения МПК по T-критерию $\leq -2,5$ SD (standard deviation — стандартное отклонение) классифицируются как остеопороз, а показатель $> -1,0$ SD соответствует нормальным значениям МПК [1]. Однако в данной классификации не обозначен верхний предел значений «нормальной» МПК, выше которого костная плотность будет считаться аномально высокой. При выполнении ДРА высокая МПК интерпретируется автоматически как «нормальная», так как компьютерное обеспечение приборов ориентировано на определение низкой костной массы. Под маской нормальной МПК может скрываться патология скелета, влияющая на качество кости и повышающая частоту переломов [2].

Относительно того, какие значения МПК следует считать патологически высокими, единого мнения до сих пор не существует: американские [2], канадские [3] и австралийские [4] исследователи приводят различные отрезные точки в своих исследованиях: так, высокая МПК, по Whyte [2], соответствует показателям $> +2,5$ SD по Z-критерию; согласно данным Morin et al. [3], патологически высокой может считаться костная плотность $> +2,5$ SD по T-критерию и $> +2,0$ SD по Z-критерию. Duncan et al. [4] расценивали МПК как повышенную в диапазоне от $+1,5$ SD до $+4,0$ SD по Z-критерию. В первом систематическом анализе рутинно проведенных денситометрических исследований с неадекватно высокими значениями МПК, предпринятом в Великобритании [5], использовалось пороговое значение $\geq +4,0$ SD по T- или Z-критерию как в поясничных позвонках, так и в бедре. В 2007 г. на конференции Международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) впервые был рассмотрен вопрос об установлении верхнего порога «нормальных» значений МПК, но, несмотря на единое мнение о том, что значение T-критерия $> -1,0$ SD не всегда предполагает наличие нормальной МПК, консенсус достигнут не был [6]. Однако предложенное еще в 2005 г. M. Whyte пороговое значение для определения высокой МПК $\geq +2,5$ SD по Z-критерию, который сопоставим с возрастом, полом и расой в референсной базе данных, является предпочтительным во всех популяциях [2].

Целью данного обзора является обобщение современных данных о заболеваниях и состояниях, спрово-

ждающихся чрезмерным повышением МПК, описание причин и механизмов их развития и разъяснение ситуаций и клинических случаев, в которых необходимо проявить настороженность и выбрать правильную тактику дальнейшего обследования и лечения.

Причиной чрезмерного повышения МПК могут быть различные приобретенные и генетически обусловленные заболевания, а также внешние артефакты, не позволяющие определить истинные значения костной массы при интерпретации результатов денситометрии. К заболеваниям, искажающим МПК, относят в первую очередь дегенеративные заболевания позвоночника (остеохондроз, спондилоартроз, сколиоз), анкилозирующий спондилит, диффузный идиопатический гиперостоз скелета (болезнь Форестье), переломы тел позвонков. Внешние артефакты, такие как сосудистая кальцификация брюшного отдела аорты, металлоконструкции в области тел позвонков или тазобедренного сустава, кифопластика и вертебропластика, эктопические кальцификаты в брюшной полости, попадающие в зону исследования, пассаж бария в кишечнике, также могут завышать МПК. В первой части обзора представлены наследственные заболевания, нарушающие ремоделирование костной ткани и приводящие к гиперпродукции костного матрикса и нарушениям минерализации костной ткани генерализованного характера.

Поиск материала производился в базах данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам: «high bone mass», «high BMD», «elevated BMD», «sclerosing bone dysplasias». Глубина поиска — 50 лет.

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ПОВЫШЕНИЕМ КОСТНОЙ МАССЫ

Впервые термин «высокая костная масса» (ВКМ) ввел M.L. Johnson в 1997 г., когда при анализе ДНК у 22 родственников с высокой МПК был картирован генетический локус (локус ВКМ) на хромосоме 11q12-13, который определяет появление очень высокой плотности костной ткани [7]. За прошедшие годы спектр заболеваний, сопровождающихся ВКМ, расширился до нескольких десятков. Сборник «Нозология генетических заболеваний скелета» в последней редакции 2023 г. включает 41 группу генетических расстройств костной ткани (771 патология, развивающаяся при мутациях в 552 генах), приводящих к ВКМ, которые выделены, по сравнению с предыдущей редакцией, в две группы: 24-ю, включающую остеопетроз и родственные им заболевания, развивающиеся вследствие нарушения функции остеокластов, и 25-ю, в которую входят остеосклеротические расстройства (дисплазии), в том числе склеростеоз, болезнь ван Бюхема, диафизарная дисплазия и пр., для которых типично усиление формирования новой костной ткани [8].

Благодаря проводившимся на больших выборках полногеномным исследованиям генетических ассоциаций к настоящему моменту удалось выявить более 300 общих генетических вариантов в геноме человека, которые влияют на МПК [9, 10]. Однако величина оказываемого ими эффекта очень мала: даже в совокупности они позволяют объяснить лишь около 30% генетических вариантов фенотипа МПК [9].

Значительно больший интерес представляют моногенные заболевания, ранее объединявшиеся под общим названием «склерозирующие костные дисплазии». Все они приводят к аномальному увеличению костной массы, но происходит это за счет различных механизмов, главными из которых являются нарушение резорбции костной ткани, с одной стороны (группа 24), и усиление костеобразования — с другой (группа 25). Ранее (до 2023 г.) в отдельную группу выделялись т.н. неонатальные остеосклеротические дисплазии (дисплазия Бломстранда, болезнь Каффи и дисплазия Рейна), но эти патологии представляют интерес в большей степени для педиатров, т.к. пациен-

ты редко доживают до школьного и тем более взрослого возраста. При реклассификации в 2023 г. болезнь Каффи и дисплазия Рейна также отнесены в группу 25, дисплазия Бломстранда — в группу 28 (нарушения, связанные с изменением сигнального каскада паратгормона) [8]. В рутинной практике чаще выявляются заболевания, встречающиеся у взрослых лиц; об этих нозологиях далее и пойдет речь.

Перечень наиболее распространенных моногенных заболеваний, сопровождающихся повышенной костной плотностью, приведен в табл. 1 (адаптировано из Boudin et al. [11] и сборника «Нозология генетических заболеваний скелета» в последней редакции 2023 г. [8]).

Таблица 1. Моногенные заболевания, сопровождающиеся повышением МПК [8, 11]

Заболевание	Тип наследования	Мутантный ген	Лечение (помимо симптоматического)
Остеопетрозы			
Взрослая форма (болезнь Альберса-Шенберга)	Аутосомно-доминантный	<i>C1CN7</i>	Нет
Остеопетроз с почечным тубулярным ацидозом и церебральной кальцификацией	Аутосомно-рецессивный	<i>CA2</i>	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)
Остеопетроз с эктодермальной дисплазией и иммунодефицитом	X-сцепленный рецессивный	<i>IKBKG (NEMO)</i>	Трансплантация ГСК
Промежуточный остеопетроз	Аутосомно-рецессивный/ Аутосомно-доминантный	<i>C1CN7</i> <i>PLEKHM1</i>	Нет
Остеопетрозоподобные состояния			
Пикнодизостоз	Аутосомно-рецессивный	<i>CTSK</i>	Нет
Дизостеосклероз	Аутосомно-рецессивный	<i>SLC29A3</i> <i>TNFRSF11A</i> <i>CSF1R</i>	Нет
Остеосклеротические расстройства (дисплазии)			
Склеростеоз	Аутосомно-рецессивный	<i>SOST</i> <i>LRP4</i>	Хирургическое (краниотомия и декомпрессия нерва) Рекомбинантный склеростин (потенциально)
Болезнь ван Бюхема	Аутосомно-рецессивный	<i>SOST</i>	Хирургическое (краниотомия и декомпрессия нерва) Рекомбинантный склеростин (потенциально)
Краниодиафизарная дисплазия	Аутосомно-доминантный	<i>SOST</i> <i>SP7</i>	Хирургическое (расширение хоан, краниотомия и декомпрессия нерва) Рекомбинантный склеростин (потенциально)
LRP5-ассоциированный остеосклероз	Аутосомно-доминантный	<i>LRP5</i>	Нет
LRP6-ассоциированная болезнь ВКМ	Аутосомно-доминантный	<i>LRP6</i>	Нет
LRP4-ассоциированный склеростеоз	Аутосомно-доминантный/ Аутосомно-рецессивный	<i>LRP4</i>	Нет
Болезнь Пайла	Аутосомно-рецессивный	<i>SFRP4</i>	Нет

Заболевание	Тип наследования	Мутантный ген	Лечение (помимо симптоматического)
SMAD9-ассоциированная болезнь ВКМ	Аутосомно-доминантный	<i>SMAD9</i>	Нет
Остеопойкилоз (включая синдром Бушке-Оллендорфа)	Аутосомно-доминантный	<i>LEMD3</i>	Нет
Мелореостоз	Соматические мутации (спорадические; точное наследование неизвестно)	<i>MAP2K1</i>	В некоторых случаях — ампутация пораженной конечности
Полосчатая остеопатия с краниосклерозом	X-сцепленный доминантный	<i>AMER1</i>	Нет
Краниометафизарная дисплазия	Аутосомно-доминантный/ Аутосомно-рецессивный	<i>ANKH</i> <i>GJA1</i>	Экспериментально восстановление гомеостаза кальция (кальцитриол, низкокальциевая диета), позволяет устранить паралич лицевого нерва и уменьшить плотность костей черепа в детском возрасте
Окулодентооссальная (глазо-зубо-костная) дисплазия	Аутосомно-доминантный	<i>GJA1</i>	Нет
Диафизарная дисплазия (болезнь Камурати-Энгельманна)	Аутосомно-доминантный	<i>TGFB1</i>	Лозартан (антагонист рецептора к ангиотензину II 1 типа), возможно, способен уменьшать выраженность болей
Гематодиафизарная дисплазия Гхосала	Аутосомно-рецессивный	<i>TBXAS1</i>	Нет
Ювенильная болезнь Педжета	Аутосомно-рецессивный	<i>OPG</i>	Назначение рекомбинантного остеопротегерина (потенциально)
Триходентооссальный (волосо-зубо-костный) синдром	Аутосомно-доминантный	<i>DLX3</i>	Нет
Гиперостотическая дисплазия Ленца-Маевского	Аутосомно-доминантный	<i>PTDSS1</i>	Нет

Согласно Boudin et al. [11], современная классификация болезней ВКМ построена на двух основных принципах: этиологический (по локализации генной мутации) и патогенетический (по механизму повышения МПК).

Следует отметить, что не все остеосклеротические расстройства сопровождаются исключительно усилением костеобразования. Для некоторых из них характерно нарушение баланса между костеобразованием и резорбцией: болезнь Камурати-Энгельманна и гематодиафизарная дисплазия Гхосала, ювенильная болезнь Педжета (усиление резорбции, вызывающее еще большее костеобразование), триходентооссальный синдром, гиперостотическая дисплазия Ленца-Маевского [12]. Структурные и количественные изменения кости, характерные для этих заболеваний, оказывают разный эффект на риск переломов: увеличивают при остеопетрозе и, напротив, снижают за счет повышения прочности кости при склерозирующих дисплазиях.

Эпидемиологические данные о распространенности в популяции приводимых ниже заболеваний указаны на сайте <https://www.orpha.net/> [13].

ОСТЕОПЕТРОЗ И ОСТЕОПЕТРОЗОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Вероятность выявления остеопетроза и подобных ему клинически и рентгенологически состояний выше, чем прочих склерозирующих дисплазий, так как они могут обнаруживаться в любом возрасте и не всегда приводят к клиническим проявлениям в виде переломов или других (например, неврологических) нарушений, благодаря чему сохраняется возможность передачи мутаций потомству и поддержание пенетрантности данных заболеваний на определенном уровне.

ОСТЕОПЕТРОЗ

Под термином «osteopetrosis» подразумевают ряд моногенных заболеваний, имеющих, при различных пораженных мутациями генах (*TCIRG1*, *CICN7*, *OSTM1*, *SNX10*, *TNFSF11*, *TNFSF11A*, *CA2*, *IKBKG (NEMO)*, *Plekhh1*), схожую (но не одинаковую) рентгенологическую картину. Для них характерно нарушение резорбции костной

ткани остеокластами, из-за чего происходит крайне выраженное уплотнение костной ткани («мраморная кость»). Примечательно, что тяжесть течения остеопетроза крайне вариабельна в диапазоне от полного отсутствия клинической симптоматики до смертельного исхода в детском возрасте. В связи с этим установление диагноза нередко происходит случайно, при рентгенологических исследованиях скелета по поводу других заболеваний.

Важным диагностическим маркером для различения форм остеопетроза является количество остеокластов, так как нарушение резорбции костной ткани может возникать по двум различным причинам: либо происходит нарушение дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в зрелые многоядерные остеокласты, что приводит к дефициту остеокластов в костном матриксе, либо образовавшиеся остеокласты оказываются дефектными и не способны полноценно выполнять свою функцию. В обоих случаях нарушается процесс закисления внеклеточного пространства между остеокластом и костной тканью (для эффективной резорбции необходима кислая среда с pH около 4,0) [14]. Типичная для этих состояний гистологическая картина — остатки нерассосавшегося хряща в зрелой костной ткани. Этим, а также замедлением костеобразования в ответ на ухудшение резорбции объясняется снижение прочности костей и парадоксальное, на первый взгляд, увеличение частоты низкотравматических переломов при всех формах остеопетроза [15], в отличие от многих остеосклеротических дисплазий.

В публикации Balemans et al. для классификации типов остеопетроза учитывались этиологические факторы (т.е. затронутые мутациями гены) и соответствующий тип наследования патологии, тяжесть течения заболевания, возраст дебюта и вторичные клинические проявления [14]. Большинство разновидностей остеопетроза наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и именно эти формы протекают наиболее тяжело; распространенность всех вариантов с аутосомно-рецессивным наследованием — 0,75 на 100 тыс. населения. Подтверждено существование лишь одной формы аутосомно-доминантного остеопетроза (АДО) — болезни Альберса-Шенберга, или АДО II типа, однако его распространенность значительно выше, чем для любой формы аутосомно-рецессивного остеопетроза (АРО) — 5 на 100 тыс. новорожденных. Существует также промежуточная форма, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу.

К АРО приводят ингибирующие мутации в гене *TCIRG1* (>50% случаев АРО), кодирующем образование субъединицы $\alpha 3$ вакуолярной АТФ-азы — протонного насоса, за счет которого остеокласт закисляет резорбционную лауну [16], *CA2*, ответственном за образование карбоангидразы 2 (продукция H^+ в остеокластах) [17], *TNFSF11*, кодирующем лиганд рецептора-активатора ядерного фактора-каппа В (RANKL) [18], *TNFRSF11A*, кодирующем сам рецептор, т.е. RANK [19], и ряде других генов. Для последних двух форм характерно уменьшение числа остеокластов. Помимо упомянутых, была выявлена и довольно редкая X-сцепленная рецессивная форма остеопетроза (при заболеваниях, сопровождающихся ВКМ, мутации крайне редко обнаруживались в половых хромосомах, причиной чему — преимущественное расположение

генов, ответственных за остеогенез, в аутосомах), которая была связана с гипоморфными (т.е. проявляющимися ослаблением фенотипического признака) мутациями в гене *IKBKG*, отвечающим за синтез эссенциального модулятора ядерного фактора-каппа В (NEMO) [20], который, в свою очередь, участвует в активации указанного фактора (NF κ B). Для всех форм АРО характерны сходные рентгенологические признаки: генерализованный остеосклероз, в т.ч. основания черепа, булавовидные длинные трубчатые кости (со значительным расширением метафизов), феномен «кость внутри кости» (двойные контуры). Мутации в гене *CA2* также ассоциированы с почечным канальцевым ацидозом и образованием кальциатов в веществе головного мозга, ведущем к дегенерации и гибели нейронов [17].

Мутации в гене *C1CN7* способны вызывать как АРО (включая промежуточную форму), так и АДО II типа [21]. Этот ген кодирует образование хлорно-протонных каналов (антипортеров) на гофрированной каемке остеокластов и на лизосомальных мембранах [22]. Взаимодействие этих каналов с вакуолярной АТФ-азой поддерживает кислый pH в резорбционных лаунах. *C1CN7*-ассоциированный АРО дебютирует клинически проявлениями на первом году жизни: развивается склероз основания черепа (иногда сопровождающийся стенозом хоан или без него), из-за сужения выходных отверстий черепно-мозговых нервов происходит компрессия зрительного, лицевого и преддверно-улиткового нервов, что ведет к потере зрения, слуха и нарушению мимики; возможна гидроцефалия. Облитерация костномозговых полостей приводит к тяжелой анемии и тромбоцитопении; отмечается задержка роста. Для пациентов типичны аномалии развития зубов, формирование одонтом и повышение риска остеомиелита нижней челюсти. Нередко наблюдается гипокальциемия с тетаническими судорогами и, как следствие, вторичный гиперпаратиреоз. Без лечения максимальная продолжительность жизни при *C1CN7*-ассоциированном АРО составляет 10 лет. Для промежуточного *C1CN7*-ассоциированного остеопетроза течение заболевания более благоприятное: начало — в раннем детском возрасте, анемия, как правило, легкой степени, неврологические расстройства спорадические, носят нестойкий характер; продолжительность жизни чаще всего нормальная.

Лечение АРО включает в себя назначение препаратов кальция при судорожном синдроме, переливание эритроцитарной или тромбоцитарной массы, по показаниям — антибиотико- и иммуноглобулинотерапия. В качестве метода лечения при тяжелой панцитопении показана трансплантация ГСК; следует помнить, что положительный результат от вмешательства возможен лишь в том случае, если была затронута только костная ткань (в силу костномозгового происхождения остеокластов), повлиять на уже развившиеся неврологические нарушения такая терапия не способна. Хирургическая помощь заключается в декомпрессии пораженных нервов (например, зрительного). Необходимо ведение пациента стоматологом-ортопедом.

АДО II типа, в отличие от АРО, дебютирует как правило в позднем детском (до 10 лет) или даже подростковом возрасте [21, 23]; причина — в гетерозиготных

миссенс-мутациях в *C1CN7* [24]. Заболевание имеет типичные рентгенологические признаки, нередко более явно выраженные, чем при АРО: генерализованный остеосклероз верхних и нижних замыкательных пластинок позвонков с широкой зоной просветления более низкой костной плотности (позвоночник по типу «джемпера регбиста», или «сэндвич-позвонки»); феномен «кость в кости» характерен для основания черепа, крыльев подвздошной кости и коротких трубчатых костей. Течение обычно доброкачественное, хотя в некоторых случаях были отмечены переломы длинных трубчатых костей и позвонков, формирование сколиотической деформации позвоночника, остеомиелит (в т.ч. нижней челюсти) и остеоартрит, анемия, сопровождающаяся экстрамедуллярным кроветворением (и, как следствие, гепатоспленомегалией); компрессия черепно-мозговых нервов довольно редка, но в тяжелых случаях развивается потеря слуха и зрения [25, 26]. На сегодняшний день медикаментозная терапия АДО II типа не разработана, но в тяжелых случаях могут быть использованы методы и вмешательства, применяемые при АРО (см. выше).

В 2017 г. была создана Рабочая группа по остеопетрозу [27], основной целью которой заявлена разработка согласованных рекомендаций по диагностике и лечению различных форм остеопетроза, включая генную и клеточную терапию, использование малых интерферирующих РНК [23] или заместительной терапии, например, при остеокласт-дефицитных формах остеопетроза [28].

ПИКНОДИЗОСТОЗ

Пикнодизостоз также обусловлен нарушением резорбции костной ткани, но, в отличие от остеопетроза, нарушается не закисление внеклеточного пространства в резорбционной лакуне и растворение гидроксиапатита, а деградация органического матрикса кости, представленного в основном коллагеном 1 типа [29]. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу (0,13 случая на 100 тыс. населения). Заболевание вызывается ингибирующей мутацией в гене *CTSK*, ведущей к дефициту катепсина К, лизосомальной цистеиновой протеазы, необходимой для деструкции волокон коллагена 1 типа в условиях низкого pH [30, 31]. Хотя остеокласты при подобной мутации по-прежнему способны вызывать деминерализацию костного матрикса, сохранение недеградированного коллагена 1 типа, который сам по себе не обладает нужными для костей прочностными характеристиками, приводит к многообразным деформациям скелета: низкорослости (95,9% зарегистрированных случаев), укорочению кистей и стоп с акроостеоллизом дистальных фаланг (более чем у 50% больных), частым переломам, незакрытию родничков и незаращению швов черепа, увеличению лобных и теменных бугров, гипоплазии верхней и нижней челюсти с формированием тупого угла последней. Примерно у трети пациентов определяется экзофтальм (из-за нарушения формирования стенок глазницы) и голубоватая окраска склер, задержка прорезывания постоянных и длительная персистенция молочных зубов, нарушение прикуса; редко встречаются спондилолиз, потеря слуха, врожденный ложный сустав ключицы и гипоплазия костного мозга с ком-

пенсаторной спленомегалией [29, 32, 33]. Показатели фосфорно-кальциевого обмена — обычно в пределах референсных интервалов. Продолжительность жизни может быть нормальной, мышление и психические функции в целом не страдают. Специфическое лечение на сегодняшний день отсутствует, поэтому важен акцент на профилактике осложнений, прежде всего — переломов. Необходима тщательная гигиена полости рта; при удалении зубов следует иметь в виду высокий риск постэкстракционного остеомиелита.

ДИЗОСТЕОСКЛЕРОЗ

Дизостеосклероз — по преимуществу аутосомно-рецессивное заболевание (описано менее 30 случаев), характеризующееся платиспондилией (атравматической компрессией позвонков), ограниченным остеосклерозом и расширением метафизов длинных трубчатых костей. Последние во взрослом возрасте приобретают на рентгеновских снимках «прозрачный» вид [34], что нехарактерно для остеопетрозоподобных заболеваний. У пациентов отмечается низкорослость и повышенный риск переломов. Свод и основание черепа могут подвергаться склерозированию, что приводит к вторичным последствиям в виде компрессии черепных нервов; выявляется недоразвитие придаточных пазух носа. Имеет место расширение ребер и ключиц, феномен «кость в кости» в тазовых (прежде всего, подвздошных) костях; патогномичным рентгенологическим признаком можно назвать уже упомянутую платиспондилию с «точечным» остеосклерозом тел позвонков [34]. Редким, но почти не встречающимся при других рассматриваемых склерозирующих дисплазиях симптомом явился дерматоз (очаги крупнопятнистой дистрофии красного или розового цвета с четкими контурами) кожи нижних отделов живота [35].

Наиболее тяжелая форма дизостеосклероза развивается при мутации в гене рецептора колониестимулирующего фактора 1 (*CSF1R*): помимо костных проявлений, она приводит к наследственной диффузной лейкоэнцефалопатии со сфероидами — быстро прогрессирующему нейродегенеративному заболеванию взрослых, для которого характерны деменция, паркинсонизм, судорожные припадки, депрессия и расстройства поведения, причем данные мутации могут быть как моноаллельными с проявлением эффекта по доминантному типу, так и биаллельными с реализацией эффекта по рецессивному типу [36, 37]. Возможна генетическая гетерогенность этого состояния, т.к. болезнь может вызываться и мутацией в гене *TNFRSF11A*, что характерно для одной из форм остеопетроза (детской иммуноглобулин-дефицитной со сниженным уровнем остеокластов) [38], или в гене *SLC29A3* (кодирует синтез равновесного нуклеозидного транспортера 3 (ENT 3), ответственного за перенос нуклеозидов и нуклеотидов при кислом pH в лизосомах и митохондриях) [39]. Сходна и гистологическая картина: нерассосавшиеся островки хрящевой ткани в костном матриксе. Поэтому дизостеосклероз исходно рассматривался как один из вариантов остеопетроза. Лечение симптоматическое, направлено на профилактику костных осложнений, как и при вышеописанных патологиях.

ОСТЕОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (ДИСПЛАЗИИ)

Группа разнородных патологий, которые можно объединить под условным названием «**остеосклеротические дисплазии**», включает довольно большой пул редких склерозирующих дисплазий костной ткани, вызванных повышенным костеобразованием или нарушением ремоделирования кости. В данном обзоре будут рассмотрены прежде всего наиболее перспективные в плане разработки патогенетической таргетной терапии заболевания, такие как склеростеоз, болезнь ван Бюхема, краниодиафизарная и LRP5-/LRP6-ассоциированные дисплазии, болезнь Пайла, причиной которых являются мутации в генах, кодирующих белки Wnt-сигнального пути.

СКЛЕРОСТЕОЗ И БОЛЕЗНЬ ВАН БЮХЕМА

Склеростеоз и болезнь ван Бюхема — два очень схожих по фенотипическим проявлениям редких (склеростеоз — 80 случаев, болезнь ван Бюхема — 35 случаев) и прогрессирующих склерозирующих заболеваний костей, для которых характерен выраженный гиперостоз, наиболее часто и тяжело затрагивающий кости черепа, нижнюю челюсть и длинные трубчатые кости [40]. Оба заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу; было доказано, что в основе развития этих патологий лежит дефицит склеростина [41], секретируемого гликопротеина, который ингибирует канонический Wnt-сигнальный путь за счет связывания с ко-рецептором LRP5/6 и LRP4, что в итоге приводит к снижению костеобразования [42]. Различия в этиологии объясняются тем, что склеростеоз развивается при ингибирующих мутациях в гене *SOST*, кодирующем склеростин; болезнь ван Бюхема же вызывается делецией 52 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.), расположенных на 35 т.п.н. ближе к 3'-концу цепи ДНК, чем *SOST* [43]. Данная мутация повреждает ответственный за транскрипцию мРНК склеростина участок, в результате чего происходит значительное снижение синтеза белка и усиление костеобразования [44].

Оба заболевания были описаны почти одновременно в 1950-е гг. у лиц голландского происхождения (наиболее часто — среди африканеров в Южной Африке) [45]. Абсолютный дефицит склеростина, наблюдаемый при склеростеозе вследствие гомозиготных мутаций, может приводить к чрезмерному росту костей, из-за чего для пациентов характерна высокорослость (в отличие от остеопетроза и подобных ему заболеваний), увеличение лобных бугров и нижней челюсти. Среди частых симптомов выделяются неврологические расстройства, связанные со сдавлением черепно-мозговых нервов в каналах и выходных отверстиях на основании черепа: односторонний или двусторонний паралич лицевого нерва, потеря слуха или даже зрения; из пороков развития периферического скелета — синдактилия (часто подвержены указательный и средний пальцы рук), деформация дистальных межфаланговых суставов с подвывихом концевых фаланг [46, 47]. Логичным следствием краниального гиперостоза является тяжелая хроническая внутричерепная гипертензия, сопровождающаяся головными болями, тошнотой и головокружением. Методом лечения в данном случае считается декомпрессивная краниоэктомия не позднее подрост-

кового возраста. Вследствие склерозирования костного мозга может развиваться анемия, лейко- и тромбоцитопения. Как правило, симптоматика манифестирует в детском возрасте и прогрессирует до 20–30 лет, однако большая часть пациентов не доживает до этого срока [40]. Гетерозиготные носители мутации в *SOST* имеют определяемые сывороточные уровни склеростина и не имеют клинических симптомов, хотя костная масса у них превышает популяционные значения по сравнению со здоровыми сверстниками того же возраста, и частота переломов у них ниже. Возможно, это обусловлено неполной пенетрантностью гена [48].

Болезнь ван Бюхема протекает легче, чем склеростеоз, так как синтез склеростина в костях все же происходит [49]. Вся симптоматика соответствует таковой при склеростеозе, но течение заболевания более мягкое: пациенты обычно нормального роста, декомпрессивная краниоэктомия им требуется редко, синдактилия отсутствует, МПК может не превышать популяционных показателей. Вероятно, причиной этому то, что подвергшийся делеции при болезни ван Бюхема регуляторный элемент гена *SOST* не контролирует его транскрипцию во внутриутробном периоде [50].

В настоящее время для пациентов со склеростеозом и болезнью ван Бюхема специфической терапии не существует. Учитывая патогенетический механизм, описанный выше, потенциальным вариантом является заместительная терапия рекомбинантным склеростинном.

КРАНИОДИАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Краниодиафизарная дисплазия (КДД) — очень редкое (20 случаев) и тяжелое аутосомно-доминантное наследственное прогрессирующее заболевание, в основе которого — гетерозиготная миссенс-мутация в *SOST*, влияющая на сайт расщепления сигнального пептида склеростина [51, 52], из-за чего сам склеростин образуется дефектным. КДД проявляется гиперостозом костей мозгового и лицевого черепа, который обнаруживается уже в раннем младенчестве (до 3 месяцев) в виде выбухания кости в проекции пазух носа, выраженного гипертелоризма, увеличения окружности головы (формирующим в совокупности клиническую картину «костного леонтиаза») и стеноза хоан, затрудняющего носовое дыхание [51]. В связи с прогрессирующим стенозом носослезных протоков типичен рецидивирующий дакриоцистит. Компрессия черепно-мозговых нервов (особенно зрительного и преддверно-улиткового) приводит в конечном счете к слепоте и глухоте; встречается косоглазие, экзофтальм и потеря бинокулярного зрения. Возможна вторичная (вследствие нарушения зрения и слуха) задержка умственного развития. Также отмечается задержка роста и крайне редко — полового созревания [53]. Для заболевания характерна малая продолжительность жизни (нет свидетельств о пациентах с КДД старше 16 лет) [52]. Сходную клиническую картину (гиперостоз черепа, склероз длинных трубчатых костей, увеличение в размерах ключиц и ребер) могут давать моно- или биаллельные мутации в гене *SP7* [54], которые тоже относят к этиологическим факторам краниодиафизарной дисплазии. Как и для склеростеоза и болезни ван Бюхема, потенциальной патогенетической терапией может стать введение рекомбинантного склеростина.

ВЫСОКАЯ КОСТНАЯ МАССА, АССОЦИИРОВАННАЯ С МУТАЦИЯМИ В LRP5, LRP6 И LRP4

Белки комплекса LRP, включаясь в процесс передачи внутриклеточного сигнала по каноническому Wnt-сигнальному пути в остеобластах, играют важнейшую роль в опосредовании инициации костеобразования: лиганды Wnt связываются с двойным рецепторным комплексом, включающим Frizzled-белок и LRP5 или LRP6 [LRP5/6], благодаря чему β -катенин не подвергается фосфорилированию и связанной с ним деградации, накапливается в цитоплазме и, наконец, переносится в ядро, запуская транскрипцию генов, определяющих синтетическую активность остеобластов. При отсутствии связывания Wnt комплексом Frizzled-LRP5/6 β -катенин фосфорилируется и разрушается, что приводит к угнетению функции остеобласта. Склеростин способен ингибировать Wnt-сигнальный путь, конкурируя связываясь с LRP5/6 вместо Frizzled-белка и препятствуя взаимодействию Wnt-лигандов с LRP5/6 [55]. LRP4 же фиксирует («заякоривает») склеростин при взаимодействии с LRP5/6, тем самым внося вклад в ингибирование склеростином Wnt/ β -катенин-сигнального пути [56]. Таким образом, различные мутации в генах LRP5, LRP6 и LRP4 могут приводить и к ослаблению, и к усилению костеобразования (о последних вариантах и пойдет дальше речь). Патологии весьма редки; специфическая терапия не разработана (применение рекомбинантного склеростина, как при предыдущих трех нозологиях, не представляется действенным, т.к. в рассматриваемых ситуациях наблюдается нечто вроде резистентности к интактному и находящемуся в нормальном количестве склеростину), однако на мышинных моделях был успешно опробован способ ингибирования гена *Porcupine* (*por*), ответственного за пальмитоилирование Wnt-лигандов, без которого они не приобретают необходимую для транспортировки в цитоплазме остеобластов и связывания с комплексом Frizzled-LRP5/6 гидрофильность [57].

LRP5-ассоциированный остеосклероз

Данное заболевание ранее классифицировалось как АДО I типа (33 случая в 3 семьях), но около 20 лет назад было увязано с внутренним дефектом остеобластов, возникающим из-за активирующих мутаций гена *LRP5* [58], в результате которых по описанному ранее механизму усиливается костеобразование. Следовательно, оно не принадлежит к семейству остеопетрозозов, которые, как уже было сказано, характеризуются ухудшением резорбции костной ткани, поэтому было решено переклассифицировать эту патологию в качестве остеосклеротической дисплазии. Показано, что специфические аутомно-доминантные мутации в гене *LRP5* снижают аффинность связывания образующегося белка с диккопфом-1 и склеростином, ингибиторами костеобразования [59], что и приводит к развитию высокой МПК и остеосклеротической дисплазии. Фенотип заболевания вариабелен и проявляется генерализованным мягким остеосклерозом и нормальными гематологическими показателями, может протекать бессимптомно; риск переломов не увеличивается. На рентгенограммах обнаруживается диффузный остеосклероз с выраженным утолщением свода черепа, но менее выраженный

в позвоночнике (уплотнение дуг позвонков), краниосиностоз (раннее заращение черепных швов), характерна «квадратная» нижняя челюсть (за счет утолщения кортикального слоя кости — синдром Ворта), формирование небного валика вдоль костного шва и увеличение толщины кортикального слоя длинных трубчатых костей [59]. Минеральная плотность костей по Z-критерию может находиться в диапазоне от +4,0 до +8,0 SD. Frost et al. [60] оценили с помощью периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (пККТ-ВР) микроструктуру костной ткани у пациентов с LRP5-ассоциированным остеосклерозом, описав картину гомогенного увеличения объема кортикальной и трабекулярной кости, что подтвердило полученные ранее при биопсии данные. У пациентов же с классическим АДО II типа (болезнью Альберса-Шенберга) с помощью расчета трабекулярного костного индекса была установлена неоднородность распределения трабекулярной костной ткани, чем в том числе может объясняться более высокая хрупкость костей при одинаковой по сравнению с пациентами, имеющими LRP5/6/4-ассоциированные болезни ВКМ, проекционной МПК [61].

LRP6-ассоциированная болезнь ВКМ

Как уже было сказано, LRP6 также играет важную роль в активации Wnt/ β -катенин-сигнального пути, действуя в качестве ко-рецептора с LRP5. В 2019 г. Whyte et al. сообщили о двух семьях с LRP6-ассоциированной болезнью ВКМ, наблюдаемой в нескольких поколениях. Идентифицированы были две разные гетерозиготные активирующие миссенс-мутации; обе затрагивали первый β -пропеллерный домен LRP6 (гомологично мутациям при LRP5-ассоциированном остеосклерозе) [62]. Для сравнения (ввиду общности патогенеза) изучались и лица с LRP5-ассоциированным остеосклерозом.

Как и можно было ожидать, клинические симптомы LRP6-ассоциированной болезни ВКМ оказались почти неотличимы от наблюдаемых при LRP5-ассоциированном остеосклерозе: генерализованный остеосклероз и гиперостоз, макрогнатия, непрорезывание зубов из гиперплазированной костной ткани челюстей, отсутствие постоянных боковых резцов на верхней челюсти у некоторых индивидов (зафиксировано в обеих описанных Whyte et al. семьях), небный валик; интересными особенностями таких пациентов являются повышенная устойчивость к переломам и неспособность держаться на воде [62, 63]. Зафиксирован рост выше среднего у пациентов с мутациями как в *LRP6*, так и в *LRP5* [62], что наводит на мысль о влиянии гиперактивации Wnt-сигнального пути, наблюдаемой при всех трех LRP-ассоциированных состояниях, не только на плотность костей, но и на рост костного скелета в детстве и подростковом возрасте. Кроме того, есть сведения о диффузном утолщении костей черепа, сужении канала зрительного нерва и слухового прохода и, как следствие, нарушениях зрения и слуха [64].

LRP4-ассоциированный склеростеоз

К 2020 г. были получены сообщения о четырех случаях болезни ВКМ, связанных с ингибирующими мутациями в *LRP4*, при этом наследование происходило как по аутомно-доминантному, так и по аутомно-рецессивному

типу [65]. Мутации проявлялись дефектом в центральной части третьего β -пропеллерного домена белка LRP4, из-за которого страдало взаимодействие между склеростином и LRP4. Поскольку фенотип очень похож на подобный при склеростеозе, заболевание обозначают как склеростеоз 2 типа, хотя клиническое течение менее тяжелое и имеет больше сходства с болезнью ван Бюхема. Клинические проявления LRP4-ассоциированного склеростеоза, помимо высокой МПК, включают паралич лицевого нерва и потерю слуха, синдактилию, дисплазию ногтевых пластин, нарушение походки; любопытно, что ни одного случая формирования небных валиков, столь характерных для других LRP-ассоциированных болезней ВКМ, зарегистрировано не было [65].

БОЛЕЗНЬ ПАЙЛА

Болезнь Пайла — редкая метафизарная дисплазия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. Установлено, что причиной болезни Пайла являются гомозиготные ингибирующие мутации в гене, кодирующем секретируемый Frizzled-белок 4 (*sFRP4*), который, как было сказано выше, является внеклеточным модулятором Wnt-сигнального пути за счет связывания с лигандами Wnt в комплексе с белками LRP5/6 [66]. Его особенность в том, что он модулирует не только канонический, но и неканонический Wnt-сигнальный путь [42]. В длинных трубчатых костях при рентгенографии наблюдаются истончение кортикального и расширение трабекулярного слоев кости в метафизах (по типу «колбы Эрленмейера»), что приводит к значительной хрупкости костей на фоне повышения МПК; также определяется платиспондиллия, расширение ребер и ключиц [66]. В целом течение заболевания доброкачественное, летальные исходы редки.

SMAD9-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ВКМ

Открытие мутации в гене *SMAD9* в 2019 г. позволило идентифицировать некоторые варианты необъяснимой ВКМ. Распространенность *SMAD9*-ассоциированной болезни ВКМ оценивается примерно как 1 на 100 тыс. населения [5] — меньше, чем *LRP5*-ассоциированного остеосклероза. *SMAD9* (также известный как *SMAD8*, *MADH6* и *MADH9*) кодирует модулятор сигнального пути костного морфогенетического белка (КМБ), члена суперсемейства трансформирующего фактора роста β (*TGF- β*), индуцирующего образование как костной, так и хрящевой тканей [67]. Благодаря *SMAD9* происходит ингибирование активации рецептора КМБ и дальнейшей транскрипции целевого гена в остеобластах, что снижает их синтетическую активность. Мутация нарушает структуру ДНК-связывающего домена MH1 *SMAD9*, что и приводит к стимуляции КМБ-сигнального пути [67]. Клиническая картина *SMAD9*-ассоциированной болезни ВКМ близка к *LRP*-ассоциированным состояниям: отмечались увеличение нижней челюсти, гиперстеническое телосложение и высокорослость, небный валик и неспособность держаться на воде; уникальной особенностью данной патологии, связанной с ВКМ, можно считать плоскостопие. Признаков сдавления черепно-мозговых нервов, в отличие от склеростеоза, не наблюдалось. Изучение

механизма действия *SMAD9* может способствовать созданию нового анаболического препарата для лечения остеопороза [68].

ОСТЕОПОЙКИЛОЗ И СИНДРОМ БУШКЕ-ОЛЛЕНДОРФА

Остеопойкилоз наследуется по аутосомно-доминантному типу, в большинстве случаев протекает бессимптомно, поэтому диагностируется, как правило, случайно, с помощью рентгенографии. Однако меньшая часть пациентов (15–20%) страдает от суставных болей и выпотов [69]. Ввиду бессимптомности течения распространенность неизвестна (предположительно, от 1 до 9 случаев на 100 тыс. населения). Болезнь развивается в результате гетерозиготной ингибирующей мутации в гене LEM-домен-содержащего белка-3 (*LEMD3*), который блокирует сигнальные пути *TGF- β* и КМБ, связываясь со *SMAD*-белками [70]. Остеопойкилоз имеет очень специфическую и легко распознаваемую рентгенологическую картину, поскольку характеризуется наличием в костях пятен с повышенной костной плотностью (отсюда второе название заболевания — диссеминированная конденсационная остеопатия, или «пятнистая болезнь костей»). Необходима дифференциальная диагностика с метастазами, однако последние сопровождаются деструкцией костной ткани и частыми переломами в проекции пораженных участков, а также активно захватывают радиофармпрепарат при скинтиграфии, благодаря чему сложности в установлении причин появления пятен в костях обычно не возникает [71]. Разновидность остеопойкилоза, при которой костно-суставные проявления сопровождаются невусами соединительной ткани, называется синдромом Бушке-Оллендорфа, или лентикулярным диссеминированным дерматофиброзом [72]; его распространенность — 5 случаев на 100 тыс. населения.

МЕЛОРЕОСТОЗ

Мелореостоз — крайне редкая (0,09 случая на 100 тыс. населения; более 400 пациентов описано к 2023 г.) дисплазия костной ткани с патогномичной рентгенологической картиной одностороннего поражения длинных трубчатых костей («мелореостоз» в переводе с древнегреческого означает «капающий воск свечи»). В связи с редкостью случаев наследственной передачи заболевания и на основании асимметричности явлений дисплазии выдвинута гипотеза о развитии мелореостоза по причине соматической мутации в гене *LEMD3* или *MAP2K1* [73, 74]. Мелореостоз проявляется локальным гиперостозом кортикальной кости и склерозом прилежащих мягких тканей, усиливающимися в дистальном направлении. Это может приводить к развитию хронического болевого синдрома, мышечных контрактур, деформаций конечностей и тугоподвижности суставов; одновременно в мягких тканях выявляются фибромы и гемангиомы, иногда наблюдается гипертрихоз [75]. Довольно часто пациентам требуется симптоматическое лечение (обезболивание), в исключительных случаях — ампутация пораженных конечностей. В большинстве случаев заболевание носит спорадический характер, но есть свидетельства более частого развития мелореостоза в семьях с установленным остеопойкилозом [76].

ДИАФИЗАРНАЯ ДИСПАЗИЯ

Диафизарная дисплазия, или болезнь Камурати-Энгельманна (БКЭ) — прогрессирующее заболевание (около 300 случаев по всему миру), причиной которого являются гетерозиготные активирующие мутации в домене латентность-ассоциированного белка (LAP) гена трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGFβ1*) [77]. В результате мутаций увеличивается высвобождение активного TGF-β1 из кости в процессе резорбции, что приводит к аномально высоким темпам ремоделирования и усилению костного обмена [78]. Болезнь характеризуется генерализованным остеосклерозом, гиперостозом основания черепа и утолщением кортикального слоя диафизов трубчатых костей, что проявляется теми же нарушениями (головные боли, глухота, паралич лицевого нерва и др.), что и при других описанных выше патологиях. Кроме того, пациенты страдают от болей в костях и мышечной слабости [79]. Лечение симптоматическое, с использованием глюкокортикоидов [79]. У пациентов с БКЭ был отмечен умеренный положительный эффект лозартана — антагониста рецепторов ангиотензина II 1 типа — в отношении купирования болей в костях [80].

Разновидностью диафизарной дисплазии является **гематодиафизарная дисплазия Ghosal (ГДДГ)**, которая в отличие от БКЭ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [81]. Доказано, что ГДДГ вызывается биаллельными ингибирующими мутациями в гене, кодирующем тромбосансинтазу (ТХАС), а именно *TBXAS1*. В сравнении с БКЭ, при которой поражаются только диафизы костей, у пациентов с ГДДГ патологический процесс затрагивает и метафизы. Помимо ВКМ, частым симптомом у пациентов с ГДДГ являются анемия, лейкопения и тромбоцитопения [81]. Исследования *in vitro* указывают на то, что ТХАС может модулировать экспрессию *TNFSF11* и *TNFRSF11B* (кодирующих RANKL и остеопротегерин соответственно), двух важных модуляторов остеокластогенеза (см. «Остеопетроз» и «Ювенильная болезнь Педжета»), чем может быть объяснен костный фенотип, наблюдаемый у пациентов [82].

ЮВЕНИЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

Костная болезнь Педжета в целом представляет собой очаговое заболевание с поздним дебютом. Ювенильная форма болезни Педжета (зафиксировано порядка 50 случаев по всему миру) протекает более тяжело, чем взрослая, имеет ранний дебют и поражает весь скелет. В качестве этиологического фактора идентифицированы ингибирующие мутации в гене *OPG*, кодирующем остеопротегерин, рецептор-ловушку для RANKL [83]. Так как последний является одним из ключевых белков в процессе остеокластогенеза и резорбции костной ткани, ингибирующие мутации в *OPG* приводят к дефициту остеопротегерина, усилению резорбции с последующим компенсаторным усилением костеобразования, т.е. характеризуется общей интенсификацией костного обмена. При высоких темпах ремоделирования появляются участки дезорганизованной костной ткани, что влечет за собой повышение риска переломов и деформаций. Лечение рекомбинантным остеопротегерином приводило к подавлению резорбции и улучшению рентгенологической картины [84], поэтому в перспективе возможна разработка заместительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетически обусловленные склерозирующие костные дисплазии, сопровождающиеся ВКМ, представляют собой довольно большой пласт редких, но довольно тяжелых по течению или исходу заболеваний. Основную проблему представляет их клиническая и инструментальная диагностика, которая часто бывает затруднена вследствие сходных фенотипических и рентгенологических признаков. Не всегда картина заболевания, особенно при неполной пенетрантности, позволяет врачу-клиницисту заподозрить само наличие склерозирующих костных дисплазий, однако ряд симптомов и рентгенологических феноменов (низко- или высокорослость, синдактилия, неспособность удерживаться на воде, изменение внешности — увеличение лобных и теменных бугров, макрогнатия, гипертелоризм; генерализованный остеосклероз, колбовидное расширение метафизов, «кость в кости» и пр.) являются поводом для направления пациента на генетическое обследование. Дифференциальная диагностика склерозирующих костных дисплазий в настоящее время облегчена за счет использования методов секвенирования нового поколения. Идентификация мутации способствует как диагностическому поиску, так и разработке адекватной терапевтической стратегии. Пока в большинстве случаев склерозирующих костных дисплазий лечение ограничивается симптоматическим подходом.

С другой стороны, именно рентгеновская денситометрия позволяет обнаружить чрезмерное увеличение МПК. Хотя методика ДРА не позволяет установить точный диагноз, обнаружение повышенных значений МПК при исключении любых артефактов и/или заболеваний, способствующих развитию ВКМ, должно насторожить рентгенолога и клинициста в плане диагностического поиска моногенных заболеваний, которые в большинстве случаев имеют неблагоприятные исходы. Поэтому только мультидисциплинарное взаимодействие может привести к успешному и своевременному обнаружению генетической патологии и выработке правильной тактики ведения пациента с ВКМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Скрипникова Ирина Анатольевна — выбор темы статьи, разработка структуры обзора; написание статьи и внесение в рукопись правок; одобрение финальной версии рукописи; согласие нести ответственность за все аспекты работы; Цориев Тимур Тамерланович — поиск материалов для написания статьи; написание статьи и внесение в рукопись правок (распространенность описываемых нозологий); подготовка и одобрение финальной версии рукописи; согласие нести ответственность за все аспекты работы; Полякова Елена Юрьевна — поиск материалов для написания статьи; внесение в рукопись правок (внесение дополнительных сведений о рассматриваемых нозологиях); одобрение финальной версии рукописи; согласие нести ответственность за все аспекты работы.

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

- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltavaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-1141. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>
- Whyte MP. Misinterpretation of osteodensitometry with high bone density: BMD Z > or = + 2.5 is not 'normal'. *J Clin Densitom*. 2005;8(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1385/jcd:8:1:001>
- Morin S, Leslie W. High bone mineral density is associated with high body mass index. *Osteoporos Int*. 2009;20(7):1267-1271. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0797-6>
- Duncan EL, Danoy P, Kemp JP, et al. Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS Genet*. 2011;7(4):e1001372. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001372>
- Gregson CL, Steel SA, O'Rourke KP, et al. 'Sink or swim': an evaluation of the clinical characteristics of individuals with high bone mass. *Osteoporos Int*. 2012;23(2):643-654. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1603-4>
- Simonelli C, Adler RA, Blake GM, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Technical Issues: The 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):109-122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.009>
- Johnson ML, Gong G, Kimberling W, Recker SM, Kimmel DB, Recker RB. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). *Am J Hum Genet*. 1997;60(6):1326-1332. doi: <https://doi.org/10.1086/515470>
- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023;191(5):1164-1209. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63132>
- Kemp JP, Morris JA, Medina-Gomez C, et al. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. *Nat Genet*. 2017;49(10):1468-1475. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3949>
- Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, et al. Life-course genome-wide association study meta-analysis of total body BMD and assessment of age-specific effects. *Am J Hum Genet*. 2018;102(1):88-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.005>
- Boudin E, Van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):707-723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.06.003>
- De Ridder R, Boudin E, Mortier G, Van Hul W. Human Genetics of Sclerosing Bone Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(3):256-268. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0439-7>
- Orpha.net [Internet]. Orphanet Report Studies; Показатели распространенности и заболеваемости по редким болезням: Библиографические данные. — 2022 — №2. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_случаи_RU.pdf
- Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(5):263-274. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-005-0027-6>
- Bénichou OD, Laredo JD, de Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schönberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone*. 2000;26(1):87-93. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(99\)00244-6](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(99)00244-6)
- Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet*. 2000;25:343-346. doi: <https://doi.org/10.1038/77131>
- Whyte MP. Carbonic anhydrase II deficiency. *Bone*. 2023;169:116684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116684>
- Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet*. 2007;39(8):960-962. doi: <https://doi.org/10.1038/ng2076>
- Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations. *Am J Hum Genet*. 2008;83(1):64-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.06.015>
- Jimi E, Katagiri T. Critical Roles of NF- κ B Signaling Molecules in Bone Metabolism Revealed by Genetic Mutations in Osteopetrosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7995. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23147995>
- Sobacchi C, Villa A, Schulz A, Kornak U. CLCN7-Related Osteopetrosis. 2007 [updated 2022 Jan 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
- Leisle L, Ludwig CF, Wagner FA, Jentsch TJ, Stauber T. CIC-7 is a slowly voltage-gated 2Cl⁻/1H⁺-exchanger and requires Ostm1 for transport activity. *EMBO J*. 2011;30:2140-2152. doi: <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.137>
- Teti A, Econs MJ. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. *Bone*. 2017;102:50-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.002>
- Pang Q, Chi Y, Zhao Z, Xing X, Li M, Wang O, et al. Novel mutations of CLCN7 cause autosomal dominant osteopetrosis Type II (ADO-II) and intermediate autosomal recessive osteopetrosis (IARO) in Chinese patients. *Osteoporos Int*. 2016;27:1047-1055. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3320-x>
- Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:771-778. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1986>
- Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:522-536. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.137>
- Wu CC, Econs MJ, Di Meglio LA, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3111-3123. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01127>
- Lo Iacono N, Blair HC, Poliani PL, Marrella V, Ficara F, et al. Osteopetrosis rescue upon RANKL administration to Rankl (-/-) mice: a new therapy for human RANKL-dependent ARO. *J Bone Miner Res*. 2012;27(12):2501-2510. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1712>
- LeBlanc S, Savarirayan R. Pycnodysostosis. 2020 [updated 2023 Apr 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
- Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science*. 1996;273(5279):1236-1238. doi: <https://doi.org/10.1126/science.273.5279.1236>
- Donnarumma M, Regis S, Tappino B, et al. Molecular analysis and characterization of nine novel CTSK mutations in twelve patients affected by pycnodysostosis. Mutation in brief #961. Online. *Hum Mutat*. 2007;28(5):524. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9490>
- Xue Y, Cai T, Shi S, Wang W, Zhang Y, Mao T, Duan X. Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:20. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-20>
- Markova TV, Kenis V, Melchenko E, et al. Clinical and genetic characterization of three Russian patients with pycnodysostosis due to pathogenic variants in the CTSK gene. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(5):e1904. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1904>
- Lemire EG, Wiebe S. Clinical and radiologic findings in an adult male with dysosteosclerosis. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(4):474-478. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32182>
- Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, Novack DV, Nenninger AR, Zhang X, Huskey M, Mumm S. Dysosteosclerosis presents as an «osteoclast-poor» form of osteopetrosis: comprehensive investigation of a 3-year-old girl and literature review. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2527-2539. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.131>
- Guo L, Bertola DR, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, et al. Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation. *Am J Hum Genet*. 2019;104(5):925-935. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.03.004>
- Dulski J, Souza J, Santos ML, Wszolek ZK. Brain abnormalities, neurodegeneration, and dysosteosclerosis (BANDDOS): new cases, systematic literature review, and associations with CSF1R-ALSP. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):160. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02772-9>
- Guo L, Elcioglu NH, Karalar OK, et al. Dysosteosclerosis is also caused by TNFRSF11A mutation. *J Hum Genet*. 2018;63(6):769-774. doi: <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0447-6>

39. Howaldt A, Nampoothiri S, Quell LM, Ozden A, Fischer-Zirnsak B, et al. Sclerosing bone dysplasias with hallmarks of dystosteosclerosis in four patients carrying mutations in SLC29A3 and TCIRG1. *Bone*. 2019;120:495-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.12.002>
40. van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone*. 2017;96:51-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.010>
41. Yavropoulou MP, Xygonakis C, Loulou M, Karadimou F, Yovos JG. The sclerostin story: from human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. *Hormones (Athens)*. 2014;13(4):323-337. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1552>
42. Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001;10(5):537-543. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/10.5.537>
43. Collette NM, Genetos DC, Economides AN, et al. Targeted deletion of Sost distal enhancer increases bone formation and bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(35):14092-14097. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1207188109>
44. Boudin E, Fijalkowski I, Piters E, et al. The role of extracellular modulators of canonical Wnt signaling in bone metabolism and diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):220-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.004>
45. Van Buchem FS, Hadders HN, Hansen JF, Woltring MG. Hyperostosis corticalis generalisata. Report of seven cases. *Am J Med*. 1962;33:387-397. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(62\)90235-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(62)90235-8)
46. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet*. 2003;63(3):192-197. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00036.x>
47. Beighton P, Barnard A, Hamersma H, van der Wouden A. The syndromic status of sclerosteosis and van Buchem disease. *Clin Genet*. 1984;25(2):175-181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1984.tb00481.x>
48. Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, Hamdy NA, Löwik CW, et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6392-6395. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1235>
49. van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, Bakker E, Dijkers FG, Papapoulos SE. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):848-854. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1794>
50. Loots GG, Kneissel M, Keller H, Baptist M, Chang J, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. *Genome Res*. 2005;15(7):928-935. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.3437105>
51. Bieganski T, Baranska D, Miastkowska I, et al. A boy with severe craniodiaphyseal dysplasia and apparently normal mother. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(20):2435-2443. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31938>
52. Kim SJ, Bieganski T, Sohn YB, et al. Identification of signal peptide domain SOST mutations in autosomal dominant craniodiaphyseal dysplasia. *Hum Genet*. 2011;129(5):497-502. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-011-0947-3>
53. Brueton LA, Winter RM. Craniodiaphyseal dysplasia. *J Med Genet*. 1990;27(11):701-706. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.27.11.701>
54. Gauthier LW, Fontanges E, Chapurlat R, Collet C, Rossi M. Long-term follow-up of severe autosomal recessive SP7-related bone disorder. *Bone*. 2024;179:116953. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116953>
55. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19(2):179-192. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3074>
56. Fijalkowski I, Geets E, Steenackers E, Van Hoof V, Ramos FJ, Mortier G, et al. A Novel Domain-Specific Mutation in a Sclerosteosis Patient Suggests a Role of LRP4 as an Anchor for Sclerostin in Human Bone. *J Bone Miner Res*. 2016;31(4):874-881. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2782>
57. Diegel CR, Kramer I, Moes C, Foxa GE, McDonald MJ, et al. Inhibiting WNT secretion reduces high bone mass caused by Sost loss-of-function or gain-of-function mutations in Lrp5. *Bone Res*. 2023;11(1):47. doi: <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00278-5>
58. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):763-771. doi: <https://doi.org/10.1086/368277>
59. Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346(20):1513-1521. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013444>
60. Frost M, Andersen T, Gossiel F, et al. Levels of serotonin, sclerostin, bone turnover markers as well as bone density and microarchitecture in patients with high-bone-mass phenotype due to a mutation in Lrp5. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1721-1728. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.376>
61. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518-530. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176>
62. Whyte MP, McAlister WH, Zhang F, et al. New explanation for autosomal dominant high bone mass: Mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Bone*. 2019;127:228-243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.003>
63. Whyte MP, Mumm S, Baker JC, Zhang F, Sedighi H, Duan S, Cundy T. LRP6 High Bone Mass Characterized in Two Generations Harboring a Unique Mutation of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6. *JBM Res Plus*. 2023;7(4):e10717. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.410717>
64. Brance ML, Brun LR, Cócáro NM, et al. High bone mass from mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6). *Bone*. 2020;141:115550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115550>
65. Leupin O, Piters E, Halleux C, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem*. 2011;286(22):19489-19500. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.190330>
66. Chatron N, Lesca G, Labalme A, et al. A novel homozygous truncating mutation of the SFRP4 gene in Pyle's disease. *Clin Genet*. 2017;92(1):112-114. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12907>
67. Tsukamoto S, Mizuta T, Fujimoto M, et al. Smad9 is a new type of transcriptional regulator in bone morphogenetic protein signaling. *Sci Rep*. 2014;4:7596. doi: <https://doi.org/10.1038/srep07596>
68. Gregson CL, Bergen DJM, Leo P, Sessions RB, Wheeler L, et al. A Rare Mutation in SMAD9 Associated With High Bone Mass Identifies the SMAD-Dependent BMP Signaling Pathway as a Potential Anabolic Target for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2020;35(1):92-105. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3875>
69. Ozdemirel AE, Cakit BD, Erdem HR, et al. A rare benign disorder mimicking metastasis on radiographic examination: a case report of osteopoikilosis. *Rheumatol Int*. 2011;31(8):1113-1116. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1664-2>
70. Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet*. 2004;36(11):1213-1218. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1453>
71. Whyte MP, Murphy WA, Siegel BA. 99mTc-pyrophosphate bone imaging in osteopoikilosis, osteopathia striata, and melorheostosis. *Radiology*. 1978;127(2):439-443. doi: <https://doi.org/10.1148/127.2.439>
72. Gass JK, Hellemans J, Mortier G, Griffiths M, Burrows NP. Buschke-Ollendorff syndrome: a manifestation of a heterozygous nonsense mutation in the LEMD3 gene. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5 Suppl 1):S103-S104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.03.031>
73. Kang H, Jha S, Ivovic A, Fratzi-Zelman N, Deng Z, Mitra A, et al. Somatic SMAD3-activating mutations cause melorheostosis by up-regulating the TGF- β /SMAD pathway. *J Exp Med*. 2020;217(5):e20191499. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20191499>
74. De Ridder R, Boudin E, Zillikens MC, Ibrahim J, van der Eerden BCJ, Van Hul W, et al. A multi-omics approach expands the mutational spectrum of MAP2K1-related melorheostosis. *Bone*. 2020;137:115406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115406>
75. Freyschmidt J. Melorheostosis: a review of 23 cases. *Eur Radiol*. 2001;11(3):474-479. doi: <https://doi.org/10.1007/s003300000562>
76. Spinnato P, Colangeli M, Pedrini E, et al. Aneurysmal bone cyst-like changes developed in melorheostosis with epiphyseal osteopoikilosis. *Skeletal Radiol*. 2024;53(7):1437-1441. doi: <https://doi.org/10.1007/s00256-023-04529-8>
77. Kinoshita A, Saito T, Tomita H, Makita Y, Yoshida K, et al. Domain-specific mutations in TGF β 1 result in Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet*. 2000;26(1):19-20. doi: <https://doi.org/10.1038/79128>
78. Tang Y, Wu X, Lei W, et al. TGF- β 1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat Med*. 2009;15(7):757-765. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.1979>

79. Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet.* 2006;43(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033522>
80. Combier A, Palazzo E, Forien M, et al. Failure of conventional treatment and losartan in Camurati-Engelmann disease: a case report. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):649-650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.01.015>
81. Ghosal SP, Mukherjee AK, Mukherjee D, et al. Diaphyseal dysplasia associated with anemia. *J Pediatr.* 1988;113(1 Pt 1):49-57. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80527-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80527-4)
82. Genevieve D, Proulle V, Isidor B, et al. Thromboxane synthase mutations in an increased bone density disorder (Ghosal syndrome). *Nat Genet.* 2008;40(3):284-286. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2007.66>
83. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* 2002;347(3):175-184. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013096>
84. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, et al. Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005;353(9):918-923. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050893>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Цориев Тимур Тамерланович**, к.м.н. [Timur T. Tsoriev, MD, PhD]; адрес: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3 [address: 10 Petroverigsky lane, building 3, 101990 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9074-2291>; Scopus Author ID: 56976386100; eLibrary SPIN: 7234-2499; e-mail: TTsoriev@gnicpm.ru

Скрипникова Ирина Анатольевна, д.м.н. [Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Dr. habil.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; Scopus Author ID: 6602554529; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: iskripnikova@gnicpm.ru

Полякова Елена Юрьевна, к.м.н. [ElenaYu. Polyakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-0271>; Scopus Author ID: 57212507055; eLibrary SPIN: 4445-1297; e-mail: polyakova_eu@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 18.04.2024. Одобрена к публикации: 05.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Скрипникова И.А., Цориев Т.Т., Полякова Е.Ю. Клиническое значение высокой минеральной плотности кости (часть I). Генетические заболевания, вызывающие повышение костной массы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 31-43. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13170>

TO CITE THIS ARTICLE:

Skripnikova IA, Tsoriev TT, Polyakova EYu. Clinical meaning of high bone mineral density (Part I). Genetic diseases causing high bone mass. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(2):31-43. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13170>