

## СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ В СТРУКТУРЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ



© М.В. Секинаева\*, А.В. Витебская, Ю.В. Тихонович

ФГАУО ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Наследственные скелетные дисплазии (НСД) относятся к первичным нарушениям роста; встречаются с частотой 1:5000 новорожденных; характеризуются широкой фенотипической гетерогенностью. Диагностика НСД основывается на клинических симптомах (диспропорциональное соотношение сегментов тела), рентгенографических характеристиках минерализации, созревания и морфологии костей, молекулярно-генетических исследованиях. Лечение данной группы пациентов должно быть мультидисциплинарным, поскольку затрагивает не только скелет. Роль детского эндокринолога заключается в том, чтобы оценить потенциал роста этих пациентов и предложить наиболее оптимальное лечение. В обзоре приводятся данные о различных вариантах спондилоэпи(мета)физарной дисплазии (СЭ(М)Д) — большой гетерогенной группе НСД, ассоциированных с низкорослостью. Клинические проявления СЭМД включают низкий рост, нарушение развития позвонков, эпифизов и метафизов длинных трубчатых костей, опережение костного возраста и т.п. Необходима дифференциальная диагностика наиболее распространенных причин низкорослости с генетическими заболеваниями скелета, которые характеризуются широкой фенотипической гетерогенностью и требуют тщательного обследования. В данном обзоре проводятся анализ и обобщение литературных данных по проблеме спондилоэпифизарной дисплазии как одной из причин идиопатической низкорослости у детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** низкорослость; спондилоэпифизарная дисплазия; дисплазия скелета; задержка роста.

## SPONDYLOEPIPHYSEAL DYSPLASIAS IN THE STRUCTURE OF IDIOPATHIC STUNTING IN CHILDREN

© Madina V. Sekinaeva\*, Alisa V. Vitebskaya, Yulia V. Tikhonovich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Hereditary skeletal dysplasias (HSD) are primary growth disorders; occur with a frequency of 1: 5000 newborns; characterized by wide phenotypic heterogeneity. Diagnosis of HSD is based on clinical symptoms (dysproportion of body segments), radiographic characteristics of bone mineralization, maturation and morphology, and molecular genetic studies. Treatment of this group of patients must be multidisciplinary, since it affects not only skeleton. The role of the pediatric endocrinologist is to assess the growth potential of these patients and suggest the most optimal treatment. The review provides data on various types of spondyloepi(meta)physeal dysplasias (SE(M)D), a large heterogeneous group of HSD associated with short stature. Clinical manifestations of SEMD include short stature, disorders in development of spondyles, epiphyses and metaphyses of tubular bones, advanced bone age, etc. It is necessary to differentiate the most common causes of short stature from genetic skeletal diseases, which are characterized by wide phenotypic heterogeneity and require careful examination. In this review, we analyse the literature data on spondyloepiphyseal dysplasia, as one of the causes of idiopathic short stature in children.

**KEYWORDS:** short stature; spondyloepiphyseal dysplasia; skeletal dysplasia; growth retardation.

### ВВЕДЕНИЕ

Низкий рост является наиболее распространенной причиной обращения к детскому эндокринологу и может быть определен как многофакторное состояние, регулируемое генетическими, эпигенетическими факторами и воздействием окружающей среды. Данное состояние может представлять серьезную угрозу для физического и психологического здоровья ребенка, поэтому своевременное выявление аномальных отклонений в росте дает возможность на раннем этапе начать решать проблемы пациента.

Низкорослость определяется как состояние, при котором рост человека более чем на 2 стандартных отклонения ниже среднего роста для данного возраста, пола и популяционной группы. На протяжении длительного времени задержка роста может быть единственным проявлением тяжелого заболевания. Объективная оценка антропометрических показателей и тщательный анализ клинической картины позволяют провести дифференциальную диагностику нарушений роста, чтобы избежать ненужных обследований у детей с физиологической причиной низкорослости, не пропуская патологии [1].

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Согласно Международной классификации детской эндокринной диагностики (ICPED), возможные причины низкорослости можно разделить на три группы: первичные нарушения роста (врожденные заболевания ростовой пластинки, в том числе скелетные дисплазии), вторичные нарушения роста (заболевания, которые влияют на формирование ростовой пластинки) и идиопатическая низкорослость (диагностируется после исключения других вероятных причин низкого роста) [2].

Наследственные скелетные дисплазии (НСД) встречаются с общей частотой примерно 1:5000 новорожденных. Необходимо проведение дифференциальной диагностики наиболее распространенных причин низкорослости с генетическими заболеваниями скелета, которые характеризуются широкой фенотипической гетерогенностью и требуют тщательного обследования [3].

НСД охватывают широкий спектр генетических нарушений, влияющих на развитие и рост скелета. Типичные проявления НСД — низкий рост, деформации скелета, боли в костях, остеоартрит и переломы. Согласно предложенной в 2023 г. классификации, в рамках НСД была выделена 771 нозология, связанная с 552 различными генами. Данные состояния характеризуются сложностью клинической диагностики, генетической неоднородностью и фенотипическим сходством. Они составляют примерно 5% всех врожденных аномалий и вносят существенный вклад в формирование тяжелой низкорослости [4].

Эпифизарная ростовая пластинка играет ключевую роль в линейном росте. Рост кости в длину происходит за счет эндохондрального окостенения. Пролиферация хондроцитов, гипертрофия хондроцитов и секреция хрящевой матрицы способствуют хондрогенезу. Процесс продольного роста костей регулируется сложной сетью эндокринных, паракринных и внутриклеточных механизмов. Следовательно, низкорослость потенциально может быть вызвана мутациями в любом из генов, которые прямо или косвенно влияют на процесс хондрогенеза в зоне роста [5, 6].

Диагностика НСД основывается на таких клинических признаках, как нарушение соотношения сегментов тела (например, туловище/конечности, диспропорциональ-

ное укорочение сегментов конечностей и т.п.), рентгенологических характеристиках, созревания и морфологии костей, молекулярно-генетических исследованиях [7].

Лечение данной группы пациентов должно быть мультидисциплинарным, поскольку большинство заболеваний затрагивает не только скелет и требует последующего наблюдения и профилактики специфических осложнений. Исследования показали, что особенности внешнего вида пациентов с костной дисплазией являются причиной снижения качества их жизни в подростковом возрасте [8]. Роль детского эндокринолога заключается в том, чтобы оценить потенциал роста этих пациентов, взаимодействуя с другими врачами, осуществляющими наблюдение, и предложить наилучшие возможные методы лечения, чтобы ограничить психосоциальные последствия крайне низкого роста и деформаций костей. Важно отметить, что не все расстройства поддаются лечению, для некоторых важны последующее наблюдение и психологическая поддержка [9].

**Цель обзора.** Анализ и обобщение литературных данных по проблеме спондилоэпифизарной дисплазии, как одной из причин идиопатической низкорослости у детей.

### СПОНДИЛОЭПИ(МЕТА)ФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

Данный обзор посвящен спондилоэпи(мета)физарной дисплазии (СЭ(М)Д) — большой гетерогенной группе скелетных заболеваний, ассоциированных с низкорослостью, с аутосомно-доминантным (АД), аутосомно-рецессивным (АР) или X-сцепленным типами наследования. Основные клинические проявления СЭ(М)Д включают низкий рост, нарушение развития позвонков, эпифизов и метафизов длинных трубчатых костей, нарушение последовательности появления зон окостенения [6].

СЭ(М)Д могут развиваться вследствие мутаций в ряде генов. На основании клинических, рентгенологических и/или молекулярных фенотипов СЭ(М)Д предложено классифицировать на 35 подтипов, включающих 34 различных патогенных варианта гена (табл. 1) [10]. Наиболее изученные СЭ(М)Д подробнее рассмотрены ниже.

**Таблица 1.** Классификация спондилоэпи(мета)физарной дисплазии [10]

**Table 1.** Classification of spondyloepiphyseal dysplasia [10]

	Название расстройства	Наследование	Патогенный ген	OMIM
1.	Врожденная СЭД (ВСЭД)	АД АР	<i>COL2A1</i>	183900 616583 604864
2.	СЭД с выраженными метафизарными изменениями (СЭМД)	АД	<i>COL2A1</i> <i>FN1</i>	184250 184255
3.	СЭД с укорочением плюсневых костей (ранее чешская дисплазия)	АД	<i>COL2A1</i>	609162
4.	СЭМД: тип PAPSS2	АР	<i>PAPSS2</i>	612847
5.	СЭД: тип Кимберли	АД	<i>ACAN</i>	608361
6.	СЭД: агрекановый тип	АР	<i>ACAN</i>	612813
7.	СЭМД Марото (синдром Псевдо-Моркио II типа)	АД	<i>TRPV4</i>	184095
8.	СМД седагатского типа	АР	<i>GPX4</i>	250220

Продолжение таблицы 1

	Название расстройства	Наследование	Патогенный ген	OMIM
9.	Тяжелая СМД (седагатоподобного типа)	АР	<i>SBDS</i>	
10.	СЭД: тип Нисимура	АД	<i>MIR140</i>	618618
11.	СЭМД с дряблостью суставов, тип Холла	АД	<i>KIF22</i>	603546
12.	СЭМД с дряблостью суставов 1 типа, с переломами или без них	АР	<i>B3GALT6</i>	271640
13.	СЭМД с дряблостью суставов, тип 3	АР	<i>EXOC6B</i>	618395
14.	Болезнь Дюггве-Мельхиора-Клаузена (дисплазия Смита-Маккорта 2)	АР АР	<i>DYM</i> <i>RAB33B</i>	223800 615222
15.	Иммунокостная дисплазия Шимке (спондилоэпифизарная дисплазия — нефротический синдром)	АР	<i>SMARCAL1</i>	242900
16.	СЭД с неонатальным сахарным диабетом, синдром Уолкотта-Раллисона	АР	<i>EIF2AK3</i>	226980
17.	СЭМД типа Бороховича-Кормье-Дайра	АР	<i>MATN3</i>	608728
18.	СЭМД: тип Шохат	АР	<i>DDR GK1</i>	602557
19.	СЭМД, сцепленная с X-хромосомой, с гипомиелинизирующей лейкоцисторфией	X-сцепленное	<i>AIFM1</i>	300232
20.	СЭМД, сцепленная с X-хромосомой	X-сцепленное	<i>BGN</i>	300106
21.	СЭМД с иммунодефицитом типа EXTL3	АР	<i>EXTL3</i>	617425
22.	СЭМД типа Женевьевы	АР	<i>NANS</i>	610442
23.	СЭМД типа Фадена-Алькурая	АР	<i>RSPRY1</i>	616723
24.	Врожденное нарушение гликозилирования, тип II k	АР	<i>TMEM165</i>	614727
25.	Синдром Либерафарба	АР	<i>PISD</i>	618889
26.	СЭМД типа Ди Рокко, дисплазия тазобедренного сустава, тип Бьюкса	АД	<i>UFSP2</i>	617974 142669
27.	СЭМД типа «короткая конечность-рука»	АР	<i>DDR2</i>	271665
28.	СЭД: тип Тарда, сцепленная с X-хромосомой	X-сцепленное	<i>TRAPPC2</i>	313400
29.	Синдром Элерса-Данлоса, спондилодиспластический тип 3	АР	<i>SLC39A13</i>	612350
30.	СЭМД спонастримного типа	АР	<i>TONSL</i>	271510
31.	Синдром Верло-Бургинона (аномалии зубов и низкорослость)	АР	<i>LTBP3</i>	601216
32.	Цереброокулодентоаурикулоскелетный синдром (синдром церебральных, глазных, стоматологических, ушных раковин и скелетных аномалий)	АР	<i>LONP1</i>	600373
33.	Синдром «чет-плюс» Эпифизарно-verteбрально-ушно-носовая дисплазия, а также связанные с ними пороки развития	АР	<i>HSPA9</i>	616854
34.	Катаракта, дефицит гормона роста, сенсорная нейропатия, нейросенсорная тугоухость и дисплазия скелета (CAGSSS синдром)	АР	<i>IARS2</i>	616007
35.	Синдром Стилла	АР	<i>COL27A1</i>	615155

**Примечание:** СЭД — спондилоэпифизарная дисплазия; СЭМД — спондилоэпиметафизарная дисплазия; АД — аутосомно-доминантно; АР — аутосомно-рецессивно.

**Notes:** SED — spondyloepiphyseal dysplasia; SEMD — spondyloepimetaphyseal dysplasia; AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive.

## **ВРОЖДЕННАЯ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ**

Врожденная спондилоэпифизарная дисплазия (ВСЭД) — редкое аутосомно-доминантное (АД) генетическое заболевание с распространенностью около 3:1 000 000 новорожденных [11]. ВСЭД обусловлена мутациями в гене *COL2A1*, который регулирует синтез коллагена II типа, основного компонента хрящевой и других типов соединительных тканей. Патогенные варианты в *COL2A1* нарушают нормальную выработку и сборку коллагена II типа, что приводит к аномальному росту и развитию костей [12]. Симптомы ВСЭД широко варьируют, включая низкий рост, атлантоаксиальную дисплазию, аномальное искривление позвоночника (сколиоз или кифоз), дисплазию тазобедренных суставов, артралгии, артрит с ранним началом и нарушение зрения. Также описаны пациенты с дистрофией сетчатки с ее отслоением, расщелиной неба и другими черепно-лицевыми аномалиями [13]. Консервативная терапия ВСЭД в настоящее время не разработана. Хирургическое лечение, направленное на исправление деформаций и предотвращение таких осложнений, как боль в суставах, скованность и компрессия спинного мозга, может помочь справиться с некоторыми симптомами и повысить качество жизни пациентов [14–18].

## **СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ С ВЫРАЖЕННЫМИ МЕТАФИЗАРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (СПОНДИЛОЭПИМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ)**

Спондилоэпифизарная дисплазия с выраженными метафизарными изменениями или спондилоэпиметафизарная дисплазия (СЭМД) по Струдовику характеризуется непропорциональным низким ростом, килевидной деформацией грудной клетки, сколиозом и «пятнистыми» метафизами [19]. У пациентов могут отмечаться деформации скелета (сколиоз и поясничный лордоз), приводящие к нарушениям дыхания. Отличительной рентгенологической особенностью являются нерегулярные склеротические изменения в метафизах длинных костей. Этот «пятнистый» вид создается чередованием зон остеосклероза и остеопении. Эпоним «Струдивик» был присвоен по фамилии пациента, который родился с гемангиомой средней части лица, расщелиной неба, паховой грыжей и косолапостью. Его умственное развитие не было нарушено [20].

## **СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ С УКОРОЧЕНИЕМ ПЛЮСНЕВЫХ КОСТЕЙ (РАНЕЕ — ЧЕШСКАЯ ДИСПЛАЗИЯ, ПСЕВДОРЕВМАТОИДНАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПЛЮСНЕВОГО ТИПА)**

Чешская дисплазия — это АД дисплазия скелета, характеризующаяся ранним началом, прогрессирующим псевдоревматоидным артритом (скованность и отек суставов, двигательная слабость и контрактуры суставов; обычно развиваются в возрасте от 3 до 8 лет), платиспондиллией и короткими пальцами стопы [21, 22]. Типичным фенотипическим признаком заболевания является

укорочение третьего и четвертого пальцев на ногах, что является результатом гипоплазии плюсневой кости. Псевдоревматоидный артрит следует дифференцировать с прогрессирующей псевдоревматоидной артропатией детского возраста, для которой нехарактерны доминантное наследование, гипо- и дисплазия пальцев ног. В 1993 г. С. J. Williams et al. сообщили о 7 пациентах из разных частей Чешской Республики, в связи с чем предложили обозначить это расстройство как чешскую дисплазию плюсневого типа [23]. Скелетные аномалии локализовались преимущественно в позвоночнике, тазу, бедрах и стопах. Они включали легкую платиспондиллию с неровностями позвоночных пластин, сужением суставных и межпозвоночных дисков, прямоугольной формой поясничного позвоночного канала в переднезадней проекции, дисплазией таза, бедер и проксимального отдела бедра [22]. На рентгенограммах скелета обычно выявляются признаки раннего остеoarтроза позвоночника и суставов нижних конечностей. В 2008 г. была описана немецкая семья, 11 членов которой страдали чешской дисплазией [24]. В дополнение к ранее описанным симптомам у всех пациентов наблюдалась нейросенсорная тугоухость, манифестировавшая в молодом возрасте. Авторы отметили, что нарушение слуха было зарегистрировано еще в 2 впервые описанных семьях с чешской дисплазией [25].

## **СПОНДИЛОЭПИМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ТИП PAPSS2**

Это скелетная дисплазия с AP формой наследования, ассоциированная с дефицитом 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфатсинтазы (PAPS), является редким заболеванием, обусловленным биаллельными патогенными вариантами в гене *PAPSS2*. Биосинтез PAPS необходим для различных биологических процессов, в частности для регуляции сульфатного обмена и реакций сульфатирования в организме. В тканях человека были идентифицированы две различные изоформы PAPSS, известные как PAPSS1 и PAPSS2 [26]. PAPSS1 является преобладающей изоформой и обнаруживается в различных тканях взрослого человека. PAPSS2 демонстрирует более ограниченную экспрессию и, по-видимому, является основным вариантом в хрящевой пластинке роста. Каталитическая эффективность PAPSS2 в 10–15 раз выше, чем у PAPSS1 [27]. До сих пор неизвестно, связан ли дефицит PAPSS1 напрямую с этиологией какого-либо заболевания человека. Однако было показано, что физическое взаимодействие между двумя ферментами влияет на клеточную локализацию и, возможно, на функцию PAPSS2 [28]. Дефицит PAPSS2 был впервые описан М. Ahmad et al. в 1998 г. в большой кровнородственной семье [29]. У 16 членов семьи с данным заболеванием (11 мужчин и 5 женщин) выявлены СЭМД, низкий рост и рано манифестировавшие проблемы с суставами. Авторы классифицировали эту AP форму НДС как пакистанский тип СЭМД. В том же году Faiyaz ul Haque M. et al. показали, что молекулярный дефект в этой семье был гомозиготным [30].

Десять лет спустя С. Noordam et al. опубликовали вторую статью о генетически доказанном дефиците PAPSS2. Они сообщили о девочке из Турции, у которой было преждевременное пубархе, опережение костного

возраста и диспропорционально низкий рост из-за дисплазии скелета, поражающей позвонки, без каких-либо эпифизарных или метафизарных изменений. В дальнейшем у пациентки развились гирсутизм, угревая сыпь и вторичная аменорея, что соответствовало диагностическим критериям синдрома поликистозных яичников [31].

На сегодняшний день зарегистрировано 79 пациентов (41 мужчина, 38 женщин) с дефицитом PAPSS2. Особенности фенотипа обусловлены костными аномалиями и избытком андрогенов, при этом диспропорционально низкий рост и спондилодисплазия встречаются значительно чаще, чем гиперандрогения. Единственными постоянными биохимическими маркерами у пациентов с этим заболеванием являются низкий уровень ДЭА-SO4 и низкое соотношение ДЭА-SO4/ДГЭА. Причины вариабельности профиля стероидных гормонов и клинических признаков избытка андрогенов требуют дальнейшего изучения [32–33].

При этом заболевании пренатально может наблюдаться короткая бедренная кость, в то время как в детстве у этих пациентов проявляется фенотип с коротким позвоночником. Рентгенологические изменения включают платиспондилию, неправильные концевые пластинки удлинённых тел позвонков, узкие межпозвоночные промежутки и короткие перекрывающиеся ножки. У некоторых пациентов может наблюдаться легкое укорочение шейки бедренной и большеберцовой костей, в то время как у других обнаруживаются незначительные эпифизарные или метафизарные изменения. Это состояние следует учитывать при дифференциальной диагностике короткой бедренной кости, выявляемой во втором триместре беременности [34].

#### **СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПАЗИЯ: ТИП КИМБЕРЛИ**

Легкий тип СЭД, обусловленный патологическими вариантами в гене *ACAN*, наследуемый АД, впервые описанный в южноафриканской семье английского происхождения. Пациенты имели пропорциональный низкий рост (ниже 5-го перцентиля для возраста), эндоморфное телосложение и прогрессирующую остеоартропатию несущих суставов. Рентгенологически отмечалась выраженная неравномерность замыкательных пластинок и склероз тел позвонков. Генерализованные эпифизарные изменения были легкими и вариабельными [35].

Позже в 2018 г. L. Sentchordi-Montane et al. сообщили о большом исследовании, включавшем гетерозиготных носителей вариантов гена *ACAN*, в том числе испанские и португальские семьи. Рост пациентов варьировал от  $-0,76$  SD до  $-4,2$  SD. Особенности фенотипа включали короткую шею, эндоморфное телосложение, ожирение, ограниченное разгибание локтей, «ковыляющую» походку, платиспондилию и искривление лучевой кости. У одного пациента наблюдалась брахидактилия и неровный эпифиз бедренной кости [36].

#### **СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПАЗИЯ: АГГРЕКАНОВЫЙ ТИП**

По данным молекулярно-генетического исследования, данный вид СЭД, характеризующейся чрезвычайно

низким ростом, является результатом гомозиготности по миссенс-мутации, затрагивающей G3-домен агрекана (кодируется геном *ACAN*, как СЭД типа Кимберли, описанная выше), влияя на конформационные петли связывания домена CLD. Модель механизма заболевания включает в себя влияние мутации на структуру белка, а также эффект введения нового сайта гликозилирования, что может изменить взаимодействие между агреканом и его партнерами по связыванию во внеклеточном матриксе хряща [37].

Описана мексиканская семья, в которой 2 брата и сестра имели аутосомно-рецессивную форму СЭД, характеризующуюся выраженным низким ростом (в возрасте 16, 19 и 24 лет имели рост от 66 до 71 см с соотношением верхнего/нижнего сегментов в диапазоне от 1,1 до 1,2). Черепно-лицевые аномалии включали относительную макроцефалию, тяжелую гипоплазию средней части лица с почти отсутствующим носовым хрящом, относительный прогнатизм и низко посаженные, повернутые назад уши. У них отмечались короткая шея и бочкообразная грудь, а также легкий поясничный лордоз, ризо- и мезомелическое укорочение конечностей, брахидактилия с короткими, широкими большими пальцами, горизонтальными ногтями и телескопическими межфаланговыми суставами. Рентгенологически определялись длинные кости с измененными эпифизами и расширенными метафизами, особенно в коленях, платиспондилия и множественные шейно-позвоночные расщелины. Рост матери и отца пациентов составлял 150 и 152 см соответственно, а здоровой родной сестры — 178 см. Авторы предположили, что гетерозиготные носители могут иметь фенотип умеренной пропорциональной низкорослости [37].

В 2019 г. появилась публикация о втором зарегистрированном случае данного состояния. Клинические и рентгенологические проявления у пациента повторяли описанные ранее. Однако у него отмечена менее выраженная задержка роста, неизменное лицо. Пациент родился доношенным с нормальными массо-ростовыми показателями у неродственных родителей. В 6 лет был установлен диагноз «Несовершенный остеогенез», проведена хирургическая коррекция по поводу *genu valgum*. В 42 года его рост составил 118,3 см ( $-9,1$  SD), вес — 38,9 кг ( $-2,3$  SD), окружность головы — 59,4 см ( $+2$  SD). У него было выявлено акромезомелическое укорочение конечностей и относительная макроцефалия, однако не было ни гипоплазии средней части лица, ни прогнатизма, ни низко посаженных ушей. В позвоночнике — умеренная платиспондилия с шейным лордозом и груднопоясничным кифозом; тела позвонков имели прямоугольную форму, за исключением клиновидной деформации L1; концевые пластинки позвонков были неправильной формы. Незначительные дегенеративные изменения крупных суставов, уплощение вертлужной впадины. Длинные кости были короткими и относительно широкими, с расширенными метафизами; выраженная брахидактилия. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены гетерозиготные мутации в доменах CS1 и CS2, состоящие из большого числа повторов, что объясняет фенотипические отличия данного пациента от описанных ранее [38].

### СПОНДИЛОЭПИМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ МАРОТО (СИНДРОМ ПСЕВДО-МОРКИО II ТИПА)

АД скелетная дисплазия, характеризующаяся дисплазией позвонков, эпифизов крупных суставов и брахидактилией типа E. Эти проявления во многом совпадают с описанием спондилопериферической дисплазии при мутации в гене *COL2A1*. В литературе сообщается о трех пациентах (мать с сыном и спорадический случай мужчины) с СЭД типа Марото. Взрослые пациенты были очень маленького роста, с короткими руками и ногами, у одного из них развилась миелопатия в результате груднопоясничного Гиббуса (реберный горб). Больной ребенок с рождения был невысокого роста, а в раннем детстве у него развилась брахидактилия. Рентгенологические признаки этих пациентов включали тяжелую платиспондилию с телами позвонков квадратной формы, гипоплазию подвздошной кости, эпифизарную гипоплазию крупных суставов и выраженное укорочение пястных костей и фаланг, выявлявшиеся уже в раннем детстве. СЭД типа Марото радиологически отличался от спондилопериферической дисплазии: брахидактилия была более выражена, и проявления спондилярной дисплазии были различны [39].

### СПОНДИЛОМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ СЕДАГАТСКОГО ТИПА

Редкое летальное заболевание, характеризующееся тяжелой метафизарной хондродисплазией с легким укорочением конечностей, платиспондилией, замедленной эпифизарной оссификацией, неправильными гребнями подвздошной кости и легочным кровотечением [40]. Зарегистрировано всего 24 случая [41]. Патогенез заключается в накоплении перекисей липидов, вызывающих повреждение мембран и гибель клеток. Глутатионпероксидаза 4 (GPX4) входит в семейство ферментов глутатионпероксидазы и защищает клетки от мембранного перекисного окисления липидов. GPX4 необходим для раннего развития эмбриона, регулируя антиоксидантную и антиапоптотическую активность [42]. У пораженных младенцев наблюдается тяжелая гипотония и кардиореспираторные проблемы. Большинство из них умирают в течение нескольких дней после рождения из-за дыхательной недостаточности. Сердечные аномалии включают дефекты проводимости, полную блокаду сердца и структурные аномалии. Сообщается, что у половины младенцев с этим заболеванием наблюдаются пороки развития центральной нервной системы, соответствующие аномальной миграции нейронов, включая агенезию мозолистого тела, выраженную лобно-височную пахигирию, упрощенный извилистый рисунок, частичную лиссэнцефалию и тяжелую гипоплазию мозжечка [43]. В литературе сообщается о новой семье с двумя больными братьями и сестрами и подробным фенотипическим описанием пораженного пробанда. Диагностика в неонатальном периоде привела к ретроспективной генетической диагностике предыдущей патологической беременности, которая была прервана из-за тяжелой вентрикуломегалии. Предполагается, что данный диагноз следует рассматривать, когда укороченные длинные кости обнаруживаются в сочетании со значительными аномалиями головного мозга [41].

### СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ТИП НИСИМУРА

АД тип СЭД, возникающий в результате неоморфной мутации в хондроцит-специфичном, суперэнхансерасоциированном гене *MIR140*, кодирующем микроРНК-140 (miR-140). Характеризуется диспропорционально низким ростом, с короткими конечностями, маленькими руками и ногами, а также гипоплазией средней части лица с маленьким носом. Рентгенологические признаки включают легкую спондилярную дисплазию, замедленное эпифизарное окостенение тазобедренного и коленного суставов и тяжелую брахидактилию с конусообразными фаланговыми эпифизами. G. Grigelioniene et al. в 2019 г. изучали мать с сыном и неродственную женщину с СЭД. У пациентов наблюдался диспропорционально низкий рост, с короткими конечностями, маленькими руками и ногами, а также гипоплазия средней части лица с маленьким носом. Рентгенография показала легкую спондилярную дисплазию, замедленное эпифизарное окостенение тазобедренного и коленного суставов, тяжелую брахидактилию с конусообразными фаланговыми эпифизами. Во взрослом возрасте у пациентов развивался преждевременный спондилез и дегенеративные заболевания суставов. Также у матери и сына наблюдались частые респираторные инфекции с длительным кашлем и инспираторным стридором. При обследовании гортани матери были выявлены признаки ларингомалации, в том числе дорсальное сужение подвязочной области, избыточные мягкие ткани, которые выпадали над гортанью во время вдоха, и уменьшение сокращения гортани во время выдоха [44].

### ЦЕРЕБРООКУЛОДЕНТОАУРИКУЛОСКЕЛЕТНЫЙ СИНДРОМ

Биаллельные мутации в ядерном гене *LONP1* могут приводить к развитию цереброокулодентоаурикулоскелетного (CODAS) синдрома. *LONP1* кодирует митохондриальную протеазу, которая действует как ключевой модулятор контроля качества белка, сборки дыхательного комплекса, экспрессии генов и стрессовых реакций в митохондриях [45]. Синдром CODAS представляет собой мультисистемное расстройство развития, характеризующееся церебральными, глазами, зубными, ушными и скелетными аномалиями. Фенотипы синдрома CODAS включают гипотонию и задержку моторики, умственную отсталость, эпилепсию, задержку роста, черепно-лицевые деформации, катаракту, птоз, задержку прорезывания зубов, дисплазию эмали, гипоплазию десен, кондуктивную или сенсоневральную тугоухость, низкорослость, дисплазию скелета, сколиоз, genu valgus, pes valgus, корональные расщелины позвонков. Сочетание и тяжесть симптомов весьма вариабельны, что затрудняет клиническую диагностику. По этим причинам синдром CODAS клинически выявляется редко, и четкой корреляции генотип-фенотип пока не предложено [46].

### СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ ТИПА ТАРДА

Редкая остеохондроплазия, характеризующаяся дефектными структурами тел позвонков и/или эпифизов

длинных костей, приводящая к низкорослости и преждевременной дегенерации суставов. СЭД типа Тарда ассоциирована с вариантами в субъединице 2 (TRAPPC2) комплекса транспортных белковых частиц. TRAPPC2-белок состоит из 140 аминокислот без описанных ферментативных доменов. На сегодняшний день 32 инсерции или делеции, 10 сплайсинговых, 9 нонсенс-и 6 миссенс-вариантов гена *TRAPPC2* у пациентов с СЭД типа Тарда внесены в базу данных мутаций генов человека. На основании зарегистрированных патогенных вариантов в *TRAPPC2* в разных этнических группах было высказано предположение об отсутствии специфической популяции с повышенным риском наследственного СЭД типа Тарда [47].

Х-сцепленная рецессивная СЭД, которой страдают только мужчины. При рождении рост пациентов нормальный, но после 5–10 лет отмечается задержка роста и остеоартроз. Заболевание в первую очередь поражает суставной хрящ и характеризуется прогрессирующей тугоподвижностью и увеличением суставов. Это приводит к остеоартрозу и дегенерации хряща, причем поражение симметрично. Отсроченное начало заболевания и отсутствие системных метаболических нарушений приводят к трудностям в диагностике. В подростковом возрасте нередко ошибочно диагностируется ювенильный идиопатический артрит, что может быть причиной назначения ненужных противовоспалительных и противоревматических препаратов. Таким образом, генетическое тестирование имеет решающее значение как в ранней, так и в пренатальной диагностике [48–49].

СЭД типа Тарда является прогрессирующим заболеванием, серьезно влияющим на качество жизни пациентов. На сегодняшний день эффективного лечения не существует. Рекомендовано избегать травм спинного мозга и деятельности, связанной с перегрузкой крупных суставов. Очень важны профилактика и ранняя диагностика нарушений. При тяжелом поражении суставов возможно успешное протезирование [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов, обращающихся с жалобами на задержку роста к детскому эндокринологу, нередко встречаются дети с различными НСД. Необходимо подчеркнуть, что задержка роста у таких пациентов может быть как диспропорциональной, так и без нарушения соотношения сегментов тела. Более того, часть ассоциированных состояний может присутствовать с рождения, а часть — присоединяться позднее. Эти особенности течения усложняют диагностический поиск.

Существует несколько подходов к определению конкретного типа НСД: клинический осмотр, рентгенологическая оценка, биохимические и молекулярно-генетические исследования. Описанные варианты течения демонстрируют сложность дифференциальной диагностики некоторых видов СЭ(М)Д и подтверждают необходимость молекулярно-генетического исследования. Своевременная диагностика данных состояний и междисциплинарное консультирование семьи важны для определения правильной тактики ведения пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Участие авторов.** Секинаева М.В. — разработка концепции статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание рукописи статьи; Витебская А.В. — разработка концепции статьи, доработка текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Тихонович Ю.В. — разработка концепции статьи, доработка текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

1. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №6. — С. 402–411 [Nagaeva EV, Shiryayeva TY, Peterkova VA, et al. Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(6):402–411 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl10091>
2. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (ICPED), 2015, ICPED code 1
3. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2010;12(6):327–341. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181daae9b>
4. Gică N, Mirza G, Gică C, et al. Skeletal Dysplasia: A Case Report. *Diagnostics*. 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182905>
5. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2393–2419. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>
6. Borochowitz ZU, Scheffer D, Adir V, et al. Spondylo-epi-metaphyseal dysplasia (SEMD) matrilin 3 type: homozygote matrilin 3 mutation in a novel form of SEMD. *J Med Genet*. 2004;41(5):366–72. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.013342>
7. Linglart A, Merzoug V, Lambert A-S, Adamsbaum C. Bone dysplasia. *Annales d'Endocrinologie*. 2017;78(2):114–122 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.04.011>
8. Apajasalo M, Sintonen H, Rautonen J, Kaitila I. Health-related quality of life of patients with genetic skeletal dysplasias. *Eur J Pediatr*. 1998;157:114–21
9. Rani D, Shrestha R, Kanchan T, Krishan K. Short Stature. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
10. Cao Y, Guan X, Li S, et al. Identification of variants in ACAN and PAPSS2 leading to spondyloepi(meta)physeal dysplasias in four Chinese families. *Mol Genet Genom*. 2022;10(5). doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1916>
11. Anderson IJ, Goldberg RB, Marion RW, et al. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita: genetic linkage to type II collagen (COL2A1). *Am J Hum Genet*. 1990;46:896–901
12. Nenna R, Turchetti A, Mastrogiorgio G, Midulla F. COL2A1 Gene Mutations: Mechanisms of Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita. *Appl Clin Genet*. 2019;12:235–238

13. Terhal PA, Nievelstein RJ, Verver EJ, et al. A study of the clinical and radiological features in a cohort of 93 patients with a COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita or a related phenotype. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:461-475
14. Turner LM, Steffensen TS, Leroy J, Gilbert-Barnes E. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010;29:57-62
15. Morita M, Miyamoto K, Nishimoto H, Hosoe H, Shimizu K. Thoracolumbar kyphosing scoliosis associated with spondyloepiphyseal dysplasia congenita: a case report. *Spine J*. 2005;5:217-220
16. LeDoux MS, Naftalis RC, Aronin PA. Stabilization of the cervical spine in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Neurosurgery*. 1991;28:580-583
17. Miyoshi K, Nakamura K, Haga N, Mikami Y. Surgical treatment for atlantoaxial subluxation with myelopathy in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:E488-E491
18. Bayhan IA, Abousamra O, Rogers KJ, Bober MB, Miller F, Mackenzie WG. Valgus Hip Osteotomy in Children With Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita: Midterm Results. *J Pediatr Orthop*. 2019;39:282-288
19. Tiller GE, Polumbo PA, Weis MA, et al. Dominant mutations in the type II collagen gene, COL2A1, produce spondyloepimetaphyseal dysplasia, Strudwick type. *Nat Genet*. 1995;11(1):87-89. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0995-87>
20. Murdoch JL, Walker BA. A 'new' form of spondylometaphyseal dysplasia. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 1969;V(4):368-370
21. Marik I, Marikova O, Zemkova D, Kuklik M, Kozlowski K. Dominantly inherited progressive pseudorheumatoid dysplasia with hypoplastic toes. *Skeletal Radiol*. 2004;33(3):157-164. doi: <https://doi.org/10.1007/s00256-003-0708-z>
22. Kozlowski K, Marik I, Marikova O, Zemkova D, Kuklik M. Czech Dysplasia Metatarsal Type. *Am J Med Genet Part A*. 2004;129A(1):87-91. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30132>
23. Williams CJ, Considine EL, Knowlton RG, et al. Spondyloepiphyseal dysplasia and precocious osteoarthritis in a family with an Arg75→Cys mutation in the procollagen type II gene (COL2A1). *Hum Genet*. 1993. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00216458>
24. Tzschach A, Tinschert S, Kaminsky E, Lusga E, Mundlos S, Graul-Neumann LM. Czech dysplasia: Report of a large family and further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet Part A*. 2008. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32389>
25. Bleasel JF, Bisagni-Faure A, Holderbaum D, et al. Type II procollagen gene (COL2A1) mutation in exon 11 associated with spondyloepiphyseal dysplasia, tall stature and precocious osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:255-261
26. Foster PA, Mueller JW. SULFATION PATHWAYS: Insights into steroid sulfation and desulfation pathways. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(2):T271-T283. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-18-0086>
27. Fuda H, Shimizu C, Lee YC, Akita H, Strott CA. Characterization and expression of human bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulphate synthase isoforms. *Biochem J*. 2002. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20020044>
28. Schröder E, Gebel L, Eremeev AA, et al. Human PAPS Synthase Isoforms Are Dynamically Regulated Enzymes with Access to Nucleus and Cytoplasm. *Pastore A, ed. PLoS One*. 2012;7(1):e29559. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029559>
29. Ahmad M, Ul Haque MF, Ahmad W, et al. Distinct, autosomal recessive form of spondyloepimetaphyseal dysplasia segregating in an inbred Pakistani kindred. *Am J Med Genet*. 1998;78(5):468-473. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980806\)78:5<468::A-ID-AJMG13>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980806)78:5<468::A-ID-AJMG13>3.0.CO;2-D)
30. Faiyaz Ul Haque M, King LM, Krakow D, et al. Mutations in orthologous genes in human spondyloepimetaphyseal dysplasia and the brachymorphic mouse. *Nat Genet*. 1998. doi: <https://doi.org/10.1038/2458>
31. Noordam C, Dhir V, McNelis JC, et al. Inactivating PAPSS2 Mutations in a Patient with Premature Pubarche. *N Engl J Med*. 2009. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810489>
32. Helvacioğlu D, Güran T. Bone Phenotype is Always Present But Androgen Excess is Less Frequently Seen in PAPSS2 Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(1):4-10. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-12-10>
33. Eltan M, Yavas Abali Z, Arslan Ates E, et al. Low DHEAS Concentration in a Girl Presenting with Short Stature and Premature Pubarche: A Novel PAPSS2 Gene Mutation. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(4):262-268. doi: <https://doi.org/10.1159/000502114>
34. Bownass L, Abbs S, Armstrong R, et al. PAPSS2-related brachyolmia: Clinical and radiological phenotype in 18 new cases. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179(9):1884-1894. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61282>
35. Anderson IJ, Tsipouras P, Scher C, et al. Spondyloepiphyseal dysplasia, mild autosomal dominant type is not due to primary defects of type II collagen. *Am J Med Genet*. 1990;37(2):272-6. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370223>
36. Sentchordi-Montané L, Aza-Carmona M, Benito-Sanz S, et al. Heterozygous aggrecan variants are associated with short stature and brachydactyly: Description of 16 probands and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):820-829. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13581>
37. Tompson SW, Merriman B, Funari VA, et al. A Recessive Skeletal Dysplasia, SEMD Aggrecan Type, Results from a Missense Mutation Affecting the C-Type Lectin Domain of Aggrecan. *Am J Hum Genet*. 2009;84(1):72-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.12.001>
38. Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, et al. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: A milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000241>
39. Nishimura G, Kizu R, Kijima Y, et al. Spondyloepiphyseal dysplasia Maroteaux type: Report of three patients from two families and exclusion of type II collagen defects. *Am J Med Genet*. 2003. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20095>
40. Smith AC, Mears AJ, Bunker R, et al. Mutations in the enzyme glutathione peroxidase 4 cause Sedaghatian-type spondylometaphyseal dysplasia. *J Med Genet*. 2014;51(7):470-474. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102218>
41. Peshimam N, Farah H, Caswell R, et al. Sedaghatian spondylometaphyseal dysplasia in two siblings. *Eur J Med Genet*. 2022;65(8):104541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104541>
42. Ayalla F, Shani BH, Limor K, et al. Sedaghatian-type spondylometaphyseal dysplasia: Whole exome sequencing in neonatal dry blood spots enabled identification of a novel variant in GPX4. *European Journal of Medical Genetics*. 2020;63(11):104020
43. Aygun C, Celik FC, Nural MS, et al. Simplified gyral pattern with cerebellar hypoplasia in Sedaghatian type spondylometaphyseal dysplasia: a clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(6):1400-5. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35306>
44. Grigelioniene G, Suzuki HI, Taylan F, et al. Gain-of-function mutation of microRNA-140 in human skeletal dysplasia. *Nat Med*. 2019;25(4):583-590. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0353-2>
45. Strauss KA, Jinks RN, Puffenberger EG, et al. CODAS syndrome is associated with mutations of LONP1, encoding mitochondrial AAA+ Ion protease. *Am J Hum Genet*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.12.003>
46. Tang Y, Liu Y-X, Sheng Y, Fan L-L, Zhang A-Q, Zheng Z-F. The first case report of CODAS syndrome in Chinese population caused by two LONP1 pathogenic mutations. *Front Genet*. 2023;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1031856>
47. Gedeon AK, Tiller GE, Le Merrer M, et al. The molecular basis of X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *Am J Hum Genet*. 2001. doi: <https://doi.org/10.1086/320592>
48. Stenson PD, Mort M, Ball E V, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*. 2017;136(6):665-677. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1779-6>
49. Zhang C, Du C, Ye J, et al. A novel deletion variant in TRAPPC2 causes spondyloepiphyseal dysplasia tarda in a five-generation Chinese family. *BMC Med Genet*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01052-8>
50. Kong L, Wang D, Li S, et al. Clinical Diagnosis of X-Linked Spondyloepiphyseal Dysplasia Tarda and a Novel Missense Mutation in the Sedlin Gene (SEDL). *Int J Endocrinol*. 2018;2018:8263136. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8263136>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Секинаева Мадина Вадимовна**, клинический ординатор кафедры детских болезней [**Madina V. Sekinaeva**, Clinical resident of the Department of Pediatric diseases]; адрес: Россия, 119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. [Address: Russia, 119021, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya Street, 19, building 2]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4632-7011>; e-mail: [sekinaeva.madina@mail.ru](mailto:sekinaeva.madina@mail.ru)

**Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры детских болезней [Alisa V. Vitebskaya, MD, endocrinologist, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: [dr.vitebskaya@gmail.com](mailto:dr.vitebskaya@gmail.com)

**Тихонович Юлия Викторовна**, к.м.н., врач-детский эндокринолог, заведующая детским эндокринологическим отделением [Yulia V. Tikhonovich, MD, Pediatric endocrinologist, head of the pediatric endocrinology department]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; eLibrary SPIN: 6492-6790; e-mail: [yuliatikhonovich@mail.ru](mailto:yuliatikhonovich@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 25.04.2024. Одобрена к публикации: 31.07.2024.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Секинаева М.В., Витебская А.В., Тихонович Ю.В. Спондилоэпифизарные дисплазии в структуре идиопатической низкорослости у детей // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 28-36. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13172>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Sekinaeva MV, Vitebskaya AV, Tikhonovich YuV. Spondyloepiphyseal dysplasias in the structure of idiopathic stunting in children. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(3):28-36. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13172>