

РЕДКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЬИ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ И ФОСФОПЕНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ОСТЕОМАЛЯЦИИ



© И.Ю. Попова, Т.А. Гребенникова, А.Н. Тюльпаков, К.С. Куликова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Несовершенный остеогенез (НО) и фосфопеническая форма остеомалиции являются редкими генетическими заболеваниями, которые приводят к повышению хрупкости костей, развитию низкотравматичных переломов и деформации конечностей, начиная с детского возраста. НО возникает вследствие нарушения различных этапов синтеза коллагена 1 типа, в зависимости от типа мутации, что приводит к нарушению прочности скелета. В основном, НО наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако, встречаются и случаи аутосомно-рецессивного наследования. В настоящее время выделяют 16 типов НО, из которых наиболее тяжелым считается II тип, так как характеризуется 100% смертностью в неонатальном или перинатальном периодах. Причиной развития фосфопенической формы остеомалиции является нарушение минерализации костной ткани из-за нарушения всасывания и реабсорбции фосфора, обусловленного мутацией в гене *PHEX*. Костная ткань «размягчается», что сопровождается деформацией длинных трубчатых костей. В данной статье приводится клиническое наблюдение семьи, в которой, несмотря на редкость, встречаются пациенты с обоими представленными заболеваниями. Клинический случай рассмотрен с двух сторон: взгляд клинициста и открытие пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Клинический случай; несовершенный остеогенез; остеомалиция; фосфор; остеопороз; генетические заболевания

RARE GENETIC DISEASES OF THE BONE TISSUE: THE CASE OF A FAMILY WITH OSTEogenesis IMPERFECTA AND X-LINKED HYPOPHOSPHATAEMIA

© Irina Yu. Popova, Tatiana A. Grebennikova, Anatoly N. Tiulpakov, Kristina S. Kulikova, Liudmila Y. Rozhinskaya, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Osteogenesis imperfecta (OI) and X-linked hypophosphataemia (XLH) are rare genetic diseases, which lead to childhood-onset bone fragility, low-trauma fractures and limb deformities. OI occurs as a result of impaired type 1 collagen synthesis at different stages, depending on the type of a genetic mutation, which leads to bone strength impairment. In most cases OI is a disorder with an autosomal dominant inheritance. However, there are also cases of autosomal recessive inheritance. To date, 16 types of OI are distinguished, with type 2 being the most severe due to 100% mortality rate in neonatal and perinatal periods. XLH is characterized by altered bone mineralization due to impaired phosphorus absorption and reabsorption, as a result of mutations in the *PHEX* gene. The bone tissue «softens», and this process is accompanied by deformities in long tubular bones. In this article we describe the family, in which both diseases are presented, despite their rarity. The case is investigated from points of view: the clinician's and the patient's perspective

KEYWORDS: osteogenesis imperfecta; X-linked hypophosphataemia; phosphorus; osteoporosis; hereditary diseases; case report

АКТУАЛЬНОСТЬ

Редкие наследственные заболевания скелета гетерогенны по этиологии, возрасту манифестации и тяжести поражения. Основным условием редкости патологии является частота встречаемости менее 1:200 000 случаев. Исследования последних лет позволили понять механизмы, лежащие в основе вариабельности редких болезней костной ткани и закономерности их наследования.

Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой наиболее распространенное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивными типами наследования, отличительными признаками которого являются низкая минеральная

плотность костной ткани (МПК), высокий риск переломов, деформации костей и низкий рост пациентов. Распространенность НО составляет 1:20 000 новорожденных [1]. Первая классификация НО была предложена Sillence в 1979 году, который выделил 4 основных типа заболевания в зависимости от клинической картины [2]:

- Тип I - мягкая форма, характеризующаяся триадой клинических признаков: голубыми склерами, снижением слуха и развитием низкотравматичных переломов.

- Тип II - перинатальная форма с летальным исходом. Наиболее распространенной причиной смерти является легочная недостаточность, возникающая вследствие малого объема грудной клетки, переломов ребер и развития пневмонии.



• Тип III – является наиболее тяжелой нелетальной формой. Данные пациенты имеют прогрессирующие множественные переломы и выраженные деформации костей.

• Тип IV (умеренно тяжелый) характеризуется широким фенотипическим диапазоном, сочетающим клинические признаки I и III типов

I-IV типы НО обусловлены наличием мутации в генах *COL1A1* и *COL1A2*, ответственных за синтез коллагена 1 типа. Развитие генетики способствовало выявлению других генов, мутации в которых приводят к посттрансляционной модификации коллагена, дефектам остеобластогенеза и, как следствие, развитию НО. Поэтому классификация Sillence была расширена и в настоящее время включает 16 подтипов НО [2, 3].

Фосфопеническая форма остеомалиции – это редкое наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования, возникающее вследствие инактивирующей мутации в фосфат-регулирующем гене *PHEX*. Указанная мутация приводит к нарушению синтеза/деградации фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) в остеоцитах [4]. ФРФ23 ингибирует реабсорбцию фосфатов в почках и нарушает метаболизм витамина D, в результате чего развивается гипофосфатемия и гиперфосфатурия. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена приводит, в свою очередь, к развитию остеомалиции, которая клинически начинает проявляться в раннем детском возрасте в виде деформации длинных трубчатых костей и отставания в росте. Распространенность заболевания составляет 1:20 000 новорожденных [3].

Пациенты с генетическими заболеваниями костной ткани встречаются в рутинной практике врача-эндокринолога не так часто, поэтому зачастую диагноз устанавливается поздно, когда время для наиболее эффективной терапии упущено, а наблюдение и лечение вызывает трудности. По причине тяжести патологии и фенотипических особенностей, не все пациенты являются социально адаптированными, что дополнительно усложняет работу врача. В данной статье приведено описание семьи, в состав которой входит пациент с фосфопенической формой остеомалиции, пациентка с несовершенным остеогенезом I типа и их дочь с фосфопенической формой остеомалиции. Мы приводим клиническо-генетическую характеристику пациентов и тактику лечения с точки зрения врача-клинициста, а также представляем взгляд на проблему с точки зрения пациента.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Пациент Д., 26 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на низкий рост и прогрессирующую деформацию нижних конечностей.

Объективно: рост 147 см, вес 43 кг, индекс массы тела (ИМТ) 19,8 кг/м². При осмотре отмечались укорочение и варусные деформации обеих нижних конечностей (рис. 1), что затрудняло передвижение пациента и было возможно исключительно с опорой на костыли. Наследственный анамнез отягощен: фосфопеническая форма остеомалиции у матери (диагноз предположен ретроспективно по клиническим данным), лечения не получала.

Из анамнеза известно, что варусные деформации нижних конечностей появились с годовалого возраста,

когда пациент начал ходить. Эти изменения нарастали с течением времени, что потребовало проведения пяти корригирующих операций, начиная с 12-летнего возраста (коррекция оси правой и левой нижних конечностей с интрамедуллярным армированием спицами бедренных и большеберцовых костей). Последнее хирургическое вмешательство было выполнено в возрасте 17 лет – интрамедуллярный остеосинтез левой бедренной кости.

Медикаментозная терапия активными метаболитами и нативным препаратом витамина D проводилась нерегулярно, начиная с 13-летнего возраста. Только в возрасте 23 лет была диагностирована фосфопеническая форма остеомалиции, диагноз подтвержден генетическим анализом крови: мутация p.R549X в гене *PHEX*.

При поступлении в стационар по результатам биохимического анализа крови были выявлены изменения, характерные для фосфопенической формы остеомалиции: гипофосфатемия, гиперфосфатазия при нормальном уровне кальция крови и низкий индекс реабсорбции фосфора (табл. 1).

Индекс реабсорбции фосфора (тубулярная реабсорбция фосфатов (TRP, %) рассчитывается по формуле:

$TRP = [1 - ((U_{ph}/U_{Cr}) \times (P_{Cr}/P_{ph}))] \times 100\%$, где

- P_{ph} – фосфаты плазмы (ммоль/л),
- P_{Cr} – креатинин плазмы (ммоль/л),
- U_{ph} – фосфаты в моче (ммоль/л),
- U_{Cr} – креатинин в моче (ммоль/л).

Референсные значения для индекса реабсорбции фосфора составляют 85–95% [5].

По результатам денситометрии МПК не снижена: L1-L4 1,3SD, Radius total -1,2SD по Z-критерию, МПК шейки бедренной кости определить невозможно из-за интрамедуллярного армирования бедренных костей спицами. Рентгенограммы нижних конечностей: состояние после множественных остеотомий костей голени и бедренных костей; замедленная консолидация на уровне остеотомий бедренных, большеберцовых и малоберцовых костей; ложные суставы локтевых костей.

Для повышения всасывания фосфора в желудочно-кишечном тракте, повышения реабсорбции фосфора и, как следствие, усиления минерализации костной ткани пациенту назначены активные метаболиты витамина D в средней терапевтической дозе для данного заболевания – альфакальцидол 2 мкг/сут. Кроме того, назначен колекальциферол в поддерживающей дозе 20000 МЕ/неделю [6]. Рекомендован контроль уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратгормона и креатинина крови, а также индекса реабсорбции фосфора 1 раз в 6 месяцев. С целью исключения мочекаменной болезни необходим контроль состояния почек посредством УЗИ 1 раз в год.

Пациентка К., 34 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на боли в крупных суставах и боли в спине.

Объективно: рост 130 см, вес 37 кг, ИМТ 21,9 кг/м². При осмотре выявлены голубые склеры (рис. 2), укорочение и деформация нижних конечностей (рис. 1), передвижение с опорой на трость. Наследственный анамнез не отягощен.

Диагноз НО поставлен в детском возрасте на основании клинической картины: множественные низкотравматичные переломы в сочетании с отставанием в росте и симптомом «голубых склер». Начиная с раннего детского



Рис. 1. Внешний вид пациентов К. (с НО) и Д. (с фосфопенической формой остеомалации)



Рис. 2. Пациентка К. с НО – голубые склеры

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена пациента Д. (фосфопеническая форма остеомалации)

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,33	2,2-2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,11	1,03-1,29
Фосфор, ммоль/л	0,63	0,74-1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	225	50-150
Паратгормон, пг/мл	57	15-65
Индекс реабсорбции фосфора	30%	85-95%
Остеокальцин, нг/мл	29,96	11-43

Таблица 2. Показатели фосфорно-кальциевого обмена пациентки К. (несовершенный остеогенез)

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,43	2,2-2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,17	1,03-1,29
Фосфор, ммоль/л	1,3	0,74-1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	67	50-150
Паратгормон, пг/мл	24	15-65
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,13	0,01-0,69
Остеокальцин, нг/мл	20	11-43

Таблица 3. Показатели фосфорно-кальциевого обмена пациентки М. (фосфопеническая форма остеомалации)

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,47	2,2-2,7
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,17	1,03-1,29
Фосфор ммоль/л	0,95	1,45-1,78
Щелочная фосфатаза, Ед/л	497	156-369
Паратгормон, пг/мл	21	15-65
Индекс реабсорбции фосфора	53%	85-95%
Остеокальцин, нг/мл	20	11-43

возраста, зафиксировано 9 переломов длинных трубчатых костей, последний - в 21 год. В 30 лет пациентка перенесла несколько корригирующих операций на нижних конечностях в виду неправильного сращения переломов. С 32 лет пациентка начала получать терапию препаратами кальция и нативного витамина D.

При обследовании в стационаре биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования в пределах референсных значений (табл. 2).

По результатам денситометрии отмечается положительная динамика МПК на фоне двухлетнего приема препаратов кальция и витамина D: L1-L4 -1,6SD (+4,4%), Radius total 3,4SD по Z-критерию, МПК шейки бедренной кости определить невозможно из-за хирургических вмешательств.

Для подтверждения диагноза проведено генетическое исследование, по результатам которого найдена гетерозиготная мутация в гене COL1A1 с.977G>A p.G326D, что в совокупности с клинической картиной свидетельствует о наличии НО I типа.

Учитывая отсутствие новых переломов во взрослом возрасте, положительную динамику МПК, низкий уровень С-концевого телопептида коллагена 1 типа (маркера костной резорбции), показаний для назначения бисфосфонатов нет. Рекомендовано продолжить терапию препаратами кальция (карбонат кальция 500 мг/сут) и нативного витамина D (колекальциферол 15000 МЕ/неделю).

В 2013 году в семье пациентов Д. и К. родилась дочь М. Учитывая X-сцепленный тип наследования фосфопенической остеомалации, девочке передано данное заболевание от отца. Варусные деформации нижних конечностей начали появляться с 1 года после начала хождения, тогда же были назначены препараты фосфора в дозе 30 мг на 1 кг массы тела в сочетании с альфакальцидолом. В возрасте 4-х лет на фоне непрерывной медикаментозной терапии лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена приближены к целевым (табл. 3), а деформации нижних конечностей постепенно сглаживаются (рис. 3). Рост пациентки не выходит за пределы возрастной нормы. Рекомендовано продолжить терапию препаратами фосфора и активных метаболитов витамина D с коррекцией дозы по весу на протяжении всего периода активного роста ребенка (жела-



Рис. 3. Пациентка М. с фосфопенической формой остеомалации – внешний вид пациентки. Примечание: сглаживание варусных деформаций нижних конечностей на фоне лечения

тельно до 18 лет) под контролем основных показателей фосфорно-кальциевого обмена 1 раз в 3 месяца, а также ежегодного УЗИ почек для исключения нефролитиаза.

ОБСУЖДЕНИЕ

НО встречается в разных расовых и этнических группах, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин (40% женщины:60% мужчины). По оценке специалистов, в США заболеваемость НО достигает 25 000–50 000 случаев в год [7]. Если учитывать данную оценку в США на 2007 год, когда численность населения составляла 302.2 млн человек, то, исходя из того, что население России по оценке Росстата на 1 августа 2015 года - 146.4 млн человек, в России распространенность НО должна достигать около 12 500–25 000 случаев в год [8]. Однако во многих случаях заболевание остается не диагностированным, что связано как с мягким течением НО (IV тип), так и с отсутствием достаточного опыта у врача-клинициста. Заподозрить НО у пациента следует при сочетании нескольких симптомов: множественные низкотравматические переломы, низкий рост, голубые склеры, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая потеря слуха [9]. Чтобы подтвердить диагноз, необходимо провести молекулярно-генетический анализ крови на наличие мутаций в генах, ответственных за синтез коллагена I типа: *COL1A1*, *COL1A2*; и минерализацию костной ткани: *BMP1*, *CRTAP*, *FKBP10*, *IFITM5*, *LEPRE1*, *PP1B*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, *SP7*, *TMEM38B*, *WNT1* [3].

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических основ НО, отмечаются значительные трудности в сопоставлении результатов молекулярно-генетического анализа с клинической картиной заболевания, а сами генетические методы подтверждения диагноза не являются общедоступными во всех регионах России. Поэтому диагноз НО редко устанавливается своевременно и пациентам не назначается эффективное, патогенетически обоснованное лечение. Деформации скелета, обусловленные множественными низкотравматическими переломами, во многих случаях приводят к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов.

«Золотым стандартом» в лечении несовершенного остеогенеза считается применение бисфосфонатов (БФ). В основном, используется золедроновая кислота 5,0 мг в связи с наиболее выраженным антирезорбтивным эффектом среди других препаратов группы и низкой частотой введения – 1 раз в 12 месяцев. БФ повышают МПК, однако не влияют на синтез коллагена I типа. Тем не менее, в нескольких проспективных исследованиях было показано снижение частоты переломов на фоне лечения БФ у пациентов с НО [10, 11]. Вместе с тем, безопасность долгосрочного лечения БФ при НО (особенно при начале терапии в детском возрасте) не изучена. Альтернативой является применение препаратов с отличным от БФ механизмом действия: деносумаба и терипаратида. Деносумаб, обладающий мощным антирезорбтивным действием, в отличие от БФ не накапливается в костной ткани, что особенно актуально при его назначении детям в период активного роста. Однако, в настоящее время мало сведений о результатах его применения при НО [12]. Терипаратид представляет собой анаболический препарат, который стимулирует костеобразование за счет прямого влияния на остеобласты, и так же, как и вышеперечисленные препараты, зарегистрирован для лечения постменопа-

узального остеопороза [13]. В клиническом исследовании использования терипаратида у 79 взрослых пациентов с НО показана его эффективность для повышения МПК [14]. Однако, его применение у детей противопоказано в виду возможности развития остеосаркомы, что связано с открытыми зонами роста [15, 16].

В приведенном клиническом случае у пациентки К. в настоящее время нет показаний для назначения медикаментозной терапии, т.к. длительное время не было низкотравматических переломов. Однако, в случае их возникновения необходимо рассмотреть данную возможность.

Пациенткам с НО, планирующим беременность, рекомендовано определение генетической мутации для проведения пренатальной диагностики, с целью рождения здорового потомства. Консультация врача-генетика необходима перед планированием беременности в семье с наследственными заболеваниями. Однако, в данном случае супруги не стали обращаться за медицинской помощью при планировании беременности.

Х-сцепленная фосфопеническая остеомалиция является наиболее распространенной наследственной формой остеомалиции. Заболевание, как правило, диагностируется в детском возрасте, когда возникает задержка в росте и деформация нижних конечностей. Лечение в детском возрасте заключается в назначении препаратов фосфора и активных метаболитов витамина D, что способствует регрессу клинической симптоматики и нормализации осевой скорости роста скелета. Терапия препаратами фосфора в ряде случаев может приводить к гипокальциемии и, как следствие, повышению секреции паратгормона [17]. Указанные изменения в гомеостазе кальция могут способствовать развитию нефрокальциноза, поэтому необходим регулярный контроль за показателями фосфорно-кальциевого обмена и функцией почек. Если консервативное лечение, проводимое на протяжении 1,5–2 лет, не восстанавливает нарушенный процесс минерализации, прибегают к оперативному лечению костных деформаций [2]. В послеоперационном периоде следует продолжить прием препаратов для профилактики повторных переломов костей, образования ложных суставов и других костных деформаций.

После определения роли ФРФ23 в развитии Х-сцепленной фосфопенической остеомалиции был разработан препарат моноклонального антитела к ФРФ23 – бурсумаб, который в настоящее время проходит клинические исследования. У пациентов с Х-сцепленной фосфопенической остеомалицией бурсумаб повышает реабсорбцию фосфора в почках и экспрессию фермента 1 α -гидроксилазы, ответственного за метаболизм витамина D. Следует отметить, что при применении бурсумаба не отмечалось развития вторичного гиперпаратиреоза и нефрокальциноза [18], в отличие от традиционной схемы консервативной терапии. Применение антитела к ФРФ23 на мышинной модели способствовало обратному развитию деформаций скелета [29]. Таким образом, бурсумаб является перспективным препаратом для лечения фосфопенической формы остеомалиции. Однако, в настоящее время, препарат недоступен в России, поэтому пациентка М. и ее отец (Д) получают традиционную терапию препаратами фосфора и активных метаболитов витамина D. Так как заболевание часто обусловлено Х-сцепленной доминантной формой наследования и женщины передают его в 50% случаев как дочерям, так и сыновьям

(мать пациента Д.), а отцы в 100% случаев дочерям, неизбежно встает вопрос о пренатальной диагностике у при планировании беременности, о чем наши пациенты были информированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании генетических и молекулярных механизмов развития редких заболеваний костной ткани. В результате наши возможности в диагностике таких патологий значительно повысились. Понимание патогенеза генетических нарушений делает возможным создание современных лекарственных препаратов, которые способствуют физиологической компенсации состояния пациентов. Так, синтез моноклонального антитела к ФРФ23 – бурсумаба, открывает новые возможности для лечения Х-сцепленной фосфопенической формы остеопении [19]. В случае НО, патогенетическая терапия в настоящее время не разработана ввиду генетической гетерогенности патологии. Тем не менее, работы в этом направлении уже ведутся.

В заключение мы приводим историю этой молодой семьи, рассказанную пациентом Д. (согласие на публикацию медицинской информации и описание истории семьи получено, имена изменены):

«История нашей семьи началась в г. Курган, в центре имени Г.А. Илизарова. В период с 2007-2008 года я лежал в центре на плановой операции по исправлению деформации правой ноги, и в начале 2008 года в отделение, где я был, поступила Лена. В то время я был ещё совсем юный, а К. старше меня, и для меня возможность каких-либо отношений с ней казалось недоступной. Хотя Леночка проявляла ко мне интерес и внимание, постоянно заходила ко мне в палату. В апреле 2008 г. мне сняли аппарат, и я помню, что из отделения уезжал поздно, а Лена провожала меня до лифта. Тогда на прощание я впервые поцеловал её, пусть даже и по-дружески. Летом я приехал в Курган снимать гипсовую повязку, Леночка ещё лежала в отделении. Помню, что подарил ей первую розу (которую, как оказалось, она хранила, и даже забрала домой при выписке), а когда мы снова прощались, даже не надеялись снова друг друга увидеть.

Летом 2009 года я снова приехал на операцию правой ноги. И буквально через неделю после моей операции приехала Лена. Кстати сказать, лечащий врач у нас был один – К. А.Я., и как он потом говорил, что специально вызвал Лену летом, хотя по плану она должна была лечь в отделение только в октябре. Может и так, но как только я её увидел, обнял, и это не передать словами, но точно помню, что понял – больше её не отпущу. С того момента я начал ее добиваться, и знаете, правду говорят - любовь лечит боль, и ощущение аппарата ушли вообще в никуда. Лену прооперировали, поставили аппарат на левое бедро. Я ходил к ней, с ее разрешения гладил ей стопу, чтобы боли было меньше, и от прикосновений к ней я все больше понимал, что она мое счастье, моя судьба, что она - это всё для меня. Можно сказать, что так все и началось, мы были всегда вместе. И уже ни палата, ни отделение, ни вообще центр Илизарова не были для нас больницей, а были нашим счастливым миром.

Но так получилось, что мне в октябре поставили аппарат на левое бедро, а у Лены на тот момент уже была не плохая динамика по регенерации, и буквально через какое-то время ей сняли аппарат. Дело шло к ее выписке.

В тот момент приехали наши мамы, и я помню, что они не отнеслись к нашим отношениям серьезно. Лену выписали, и она должна была уехать домой, в г. Братск. Теперь уже я провожал ее поздно ночью, мы плакали и никак не хотели расставаться, но это было для нас испытание, которое Бог послал нам ради нашей любви. Мы целыми днями разговаривали по телефону, переписывались через популярную тогда программу Аську, но расстояние и это расставание было тяжелым временем для нас, больше всех операций.

В 2010 году в конце января мне сняли весь аппарат с правой ноги, а в феврале и с левого бедра. Ленина мама привезла Лену ко мне домой в Кемеровскую область. Мы заранее это все обговорили, и родителям уже не было смысла бороться или как-то препятствовать нам. Лену встретила моя мама, а Ленина мама поехала за мной в Курган. Я приехал домой 20 февраля, домой, где ждала меня моя половиночка. Наша встреча после такого долго для нас расставания была какой-то неземной, как будто четыре с половиной месяца - это был сон, и не было расставания, и мы все это время были вместе.

Весной 2010 года уже вдвоём с Леной мы ездили на проверку в Курган. И уже летом 2010 г. мы поехали в г. Братск, где была наша церемония бракосочетания. Платье шила Ленина мама, получилось просто фантастически. В конце лета мы приехали обратно в Кемеровскую область, уже официально став семьей.

Осенью я вернулся на учебу в аграрный техникум. Мы начали жить в г. Мариинске, нам дали комнату в общежитии. Сделали ремонт, купили мебель, стали вить своё гнездышко. Я ходил на занятия, Лена ждала меня. Потом вместе делали уроки. И счастье наше росло с каждым днём.

В 2011 году мы переехали в Верх-Чебулу, нам дали дом на всю семью включая мою маму. В 2012 году Лена устроилась на работу в районную библиотеку. А летом этого же года мы обвенчались в Верх-Чебулинском храме. И буквально через четыре месяца после этого прекрасного события мы узнали, что скоро станем родителями. Не смотря на все предостережения и даже отговоры врачей, мы были настроены решительно. Беременность проходила очень хорошо, Леночка до последних дней носила животик с легкостью. И в июле 2013 года, чуть раньше назначенного срока в перинатальном центре г. Кемерово с помощью кесарева сечения, на свет появилась наша дочь, весом 3560 г. и ростом 52 см, чем удивила всех наших родственников. Рождение дочки - это как лучик с неба, который придал еще больше осознания жизни, тепла, любви, стремления жить дальше, ради нее, и любить ее также сильно, как мы любим друг друга. Сейчас девочке уже 4,5 года, она растёт прекрасным человечком, а мы очень надеемся, что сумеем сделать для неё все и, возможно, в будущем стать ей примером настоящей любви и семейного счастья.»

P.S.: В настоящее время семья ждет второго ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. 2016;387(10028):1657-1671. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00728-x
- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(9):540-57. doi: 10.1038/nrendo.2011.81
- Bacon S, Crowley R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders. *Ther. Adv Chronic Dis*. 2017;9(1):51-60. doi: 10.1177/2040622317739538
- Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010;61(1):91-104. doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339
- Куликова К.С., Колодкина А.А., Васильев Е.В., и др. Клинические, гормонально-биохимические и молекулярно-генетические характеристики у 75 пациентов с гипофосфатемическим рахитом // Проблемы Эндокринологии. - 2016. - Т. 62. - №2. - С. 31-36. [Kulikova KS, Kolodkina AA, Vasiliev EV, et al. Clinical, hormonal, biochemical and genetic characteristics of 75 patients with hypophosphatemic rickets. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):31. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201662231-36
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. // Проблемы эндокринологии. - 2016. - Т. 62. - №4. - С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201662460-84
- Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current Osteoporosis Reports*. 2009;5(3):91-97. doi: 10.1007/s11914-007-0023-z
- Войтович Т.Н., Баранаева Е.А., Безлер Ж.А., Чанчикова М.В. Несовершенный остеогенез. // Медицинский журнал. - 2009. - Т. 28. - №2. - С. 138-140. [Vojtovich TN, Baranaeva EA, Bezler ZhA, Chanchikova MV. Nesovershennyj osteogenez. *Medicinskij zhurnal*. 2009;28(2):60-84 (In Russ).]
- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164(6):1470-1481. doi: 10.1002/ajmg.a.36545
- Vuorimies I, Mäyränpää MK, Valta H, et al. Bisphosphonate Treatment and the Characteristics of Femoral Fractures in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocr Metab*. 2017;102(4):1333-1339. doi: 10.1210/jc.2016-3745
- Hennedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic Review on the Incidence of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in Children Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta. *J Oral Maxillofac Res*. 2013;4(4). doi: 10.5037/jomr.2013.4401
- Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta - a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016; 16(1):24-32
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. - 2017. - Т. 63. - №6. - С. 392-426. [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2018;63(6):392-426. (In Russ).] doi: 10.14341/probl2017636392-426
- Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014;124(2):491-498. doi: 10.1172/jci71101
- Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal Changes in Rats Given Daily Subcutaneous Injections of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) for 2 Years and Relevance to Human Safety. *Toxicol Pathol*. 2016;30(3):312-321. doi: 10.1080/01926230252929882
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза: эффективность, безопасность и область применения // Остеопороз и остеопатии. - 2013. - Т.16. - №2. - С. 32-40. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Anabolicheskaya terapiya osteoporoz. Teriparatid: effektivnost', bezopasnost' i oblast' primeneniya. *Osteoporosis and bone diseases*. 2013;16(2):32-40. (In Russ).] doi: 10.14341/osteop2013232-40
- Crowley RK, Kilbane M, King TFJ, et al. Hungry bone syndrome and normalisation of renal phosphorus threshold after total parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphataemia: a case report. *J Med Case Reports*. 2014;8(1). doi: 10.1186/1752-1947-8-84
- Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, et al. Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23. *J Clin Endocr Metab*. 2015;100(7):2565-2573. doi: 10.1210/jc.2015-1551
- Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, et al. Therapeutic Effects of Anti-FGF23 Antibodies in Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia*. *J Bone Miner Res*. 2009;24(11):1879-1888. doi: 10.1359/jbmr.090509.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Гребенникова Татьяна Алексеевна [Tatiana A. Grebennikova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм.Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: +79854831694; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; e-mail: grebennikova@hotmail.com

Попова Ирина Юрьевна [Irina Yu. Popova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3306-6869>; e-mail: krapchatovaiv@yandex.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

Куликова Кристина Сергеевна, к.м.н. [Kristina S. Kulikova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0434-9088>; eLibrary SPIN: 4931-5238; e-mail: kristinakulikova87@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор, [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173.

ЦИТИРОВАТЬ:

Попова И.Ю., Гребенникова Т.А., Тюльпаков А.Н., и др. Редкие генетические заболевания костной ткани: клиническое наблюдение семьи с несовершенным остеогенезом и фосфопенической формой остеомалиции. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №1. — С.28-33. doi: 10.14341/osteo9756

TO CITE THIS ARTICLE:

Popova IYu, Grebennikova TA, Tiulpakov AN, et al. Rare genetic diseases of the bone tissue: The case of a family with osteogenesis imperfecta and X-linked hypophosphataemia. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(1):28-33. doi: 10.14341/osteo9756