

ISSN 2072-2680 (Print)
ISSN 2311-0716 (Online)

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 26 №2 2023
2023 VOL. 26 ISS. 2

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteo-endojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов
ОО Российская ассоциация по остеопорозу

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory	WorldCat
	SocioNet
	Cyberleninka
	DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: lrozinskaya@gmail.com

Зам главного редактора

д.м.н., профессор Белая Жанна Евгеньевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5440

Зам главного редактора, ответственный секретарь

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66

e-mail: lskripnikova@gnicpm.ru

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, д. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатный Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 04.10.2023 г.

Подписано в печать 08.11.2023 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
20794 – подписной индекс

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.
включено в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты кандидатских
и докторских диссертаций по 5 научным
специальностям и соответствующих им отраслям науки:
Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,
гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),
Травматология и ортопедия (14.01.15),
Ревматология (14.01.22)

Остеопороз и остеопатии

Том 26, №2

Апрель-Июнь

2023

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Белая Ж.Е., д.м.н., профессор (Москва, РФ)

Скрипникова И.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Алексеева Л.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Баранова И.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Григорьев А.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Дедов И.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Ершова О.Б., д.м.н., проф. (Ярославль, РФ)

Зазерская И.Е., д.м.н. проф. (Санкт Петербург, РФ)

Коненков В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Новосибирск, РФ)

Кочиш А.Ю., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Лесняк О.М., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Насонов Е.Л., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)

Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)

Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)

Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древалъ А.В., д.м.н., проф. (Москва)

Евстигнеева Л.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

Мазуров В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: osteo@endojournals.ru

WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Deputy Editor-in-Chief

Janna E. Belaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5440

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66
e-mail: ISkropnikova@gnicpm.ru

Managing Editor

Alexander S. Lutsenko
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Translation department

Anastasia A. Malygina
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

PUBLISHER

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site
Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index 20794

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 26 Issue 2

April-June

2023

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

Janna E. Belaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Liudmila I. Alekseeva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Baranova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Marek Bolanowski, MD, PhD, Professor (Wroclaw, Poland)

Jens Bollerslev, MD, Professor (Oslo, Norway)

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Olga B. Ershova, MD, PhD, Professor (Yaroslavl, Russia)

Anatoly I. Grigoriev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Johannes Grillari, PhD, Associate professor (Vienna, Austria)

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

Didier Hans, PhD, eMBA, Associate Professor (Lausanne, Switzerland)

Vladimir I. Kononov, MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

Aleksandr Y. Kochish, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Michael E. Lewiecki, MD, Professor (Albuquerque, USA)

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evganiy L. Nasonov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia V. Toroptsova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Miklós Tóth, PhD, Professor (Budapest, Hungary, Russia)

Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Van Hul Wim, PhD, Professor (Antwerp, Belgium)

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aleksandr S. Ametov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr V. Dreval', MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Liudmila P. Evstigneeva, MD, PhD (Yeraterinburg, Russia)

Larisa A. Marchenkova, MD, PhD (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Larisa V. Menshikova, MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Elvira N. Otteva, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Artem A. Popov, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Natalia A. Tomilina, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НАУЧНЫЙ ОБЗОР	REVIEW
---------------	--------

Р.З. Нурлыгаянов, Т.Б. Минасов, Д.Р. Нурлыгаянова АССОЦИАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА С ПЕРЕЛОМАМИ ЛОДЫЖЕК В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	4	Nurlygaianov R.Z., Minasov T.B., Nurlygaianova D.R. ASSOCIATION OF OSTEOPOROSIS WITH ANKLE FRACTURES IN THE GERIATRIC POPULATION
--	---	--

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	CASE REPORTS
--------------------	--------------

А.А. Аверкина, Р.А. Золотарева, И.В. Ким, Е.В. Бондаренко, А.Ю. Абросимов, М.В. Дегтярев, Е.О. Мамедова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская ¹ КАРЦИНОМА ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С МНОГООЗЛОВЫМ ЗОБОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)	10	Averkina A.A., Zolotareva R.A., Kim I.V., Bondarenko E.V., Abrosimov A.Y., Degtyarev M.V., Mamedova E.O., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y. PARATHYROID CARCINOMA CASE-REPORT IN A PATIENT WITH MULTINODULAR GOITER AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT (OBSERVATION FROM PRACTICE)
---	----	---

Т.М. Фролова, О.О. Голоунина, Е.О. Мамедова, Е.Е. Литвинова, Ж.Е. Белая ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАХИДЕРМОПЕРИОСТОЗА С ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ТИПА	21	Frolova T.M., Golounina O.O., Mamedova E.O., Litvinova E.E., Belaya Z.E. FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF PACHYDERMOPERIOSTOSIS WITH A VERIFIED MUTATION IN THE EUROPEAN TYPE GENE
---	----	---

Т.Т. Цориев, И.А. Скрипникова, О.В. Косматова, М.А. Колчина ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ТЯЖЕЛОМ СКОЛИОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА	28	Tsoriev T.T., Skripnikova I.A., Kosmatova O.V., Kolchina M.A. THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSING AND DETERMINING THE TACTICS OF TREATING OSTEOPOROSIS IN SEVERE SPINAL SCOLIOSIS CASE
---	----	---

АССОЦИАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА С ПЕРЕЛОМАМИ ЛОДЫЖЕК В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ



© Р.З. Нурлыгаянов^{1*}, Т.Б. Минасов², Д.Р. Нурлыгаянова³

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Переломы лодыжек, как и большинство других переломов костей, часто встречаются у людей пожилого возраста. Однако взаимосвязь переломов данной локализации с остеопорозом остается спорной. Этот систематический обзор направлен на определение взаимосвязи между переломами лодыжек и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). В статье представлен обзор статей, имеющих статистические данные о взаимосвязи МПКТ с частотой переломов лодыжек у пожилых людей. Авторами был проведен обзорный анализ статей, в которых использовалась статистическая обработка для презентации полученных результатов. Поиск проводился в публикациях PubMed, Medline, Scopus статей, в которых исследовались пожилые пациенты с переломами лодыжек с оценкой МПКТ с последующей статистической обработкой и презентацией результатов. Переломы лодыжек в гериатрической популяции обусловлены генерализованной потерей костной массы и изменением микроархитектоники трабекулярной костной ткани, следовательно, должны рассматриваться как низкоэнергетические («остеопорозные») переломы, независимо от МПКТ. Были установлены взаимосвязи с женским полом, избытком массы тела, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, которые характеризуются изменением трабекулярной структуры костной ткани. Алгоритм переломов FRAX недооценивает вероятность переломов у гериатрических пациентов, которые имеют высокий индекс массы тела и сопутствующую соматическую патологию, поэтому необходимо акцентироваться на независимых клинических факторах риска МПКТ, чтобы оптимизировать профилактику переломов в гериатрической популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перелом лодыжки; индекс FRAX; пожилой пациент; минеральная плотность костной ткани; остеопороз.

ASSOCIATION OF OSTEOPOROSIS WITH ANKLE FRACTURES IN THE GERIATRIC POPULATION

© Radik Z. Nurlygaianov^{1*}, Timur B. Minasov², Dinara R. Nurlygaianova³

¹State budgetary healthcare institution «City Clinical Hospital No. 21», Ufa, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation «Bashkir State Medical University», Ufa, Russia

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Kazan (Volga Region) Federal University», Kazan, Russia

Ankle fractures are common in older people. However, their association with osteoporosis remains controversial. This systematic review aims to determine the relationship between ankle fracture and bone mineral density (BMD). The article presents an overview of articles that have statistical data on the relationship of bone mineral density with the frequency of ankle fractures in the elderly. The aim of the review is to define ankle fracture associations in the geriatric population. Search was performed in PubMed, Medline, Scopus publications for articles in which a study of elderly patients with ankle fractures was conducted with an assessment of bone mineral density, followed by statistical processing with the presentation of the results. Ankle fractures in the geriatric population are due to generalized bone loss and changes in trabecular bone microarchitecture, fragility, and therefore should be considered osteoporotic fractures, regardless of BMD. Correlation relationships were established with female sex, overweight, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, which are characterized by a decrease in the trabecular structure. The FRAX fracture algorithm underestimates the likelihood of fractures in geriatric patients who have a high BMI and comorbid physical pathology, so it is necessary to focus on independent clinical risk factors for BMD in order to optimize fracture prevention.

KEYWORDS: ankle fracture; FRAX index; elderly patient; bone mineral density; osteoporosis.

ОБОСНОВАНИЕ

В травматологической структуре переломы лодыжек являются третьим по частоте переломом у пожилых людей, который регистрируется со средней частотой 122–187 случаев на 100 тысяч населения [1, 2]. Каждый десятый перелом у взрослого человека — это перелом лодыжки. Около 65% случаев перелома лодыжки сочетается со снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [3]. По сравнению с пациентами, имеющими типичные переломы на фоне остеопороза, такие как дистальный отдел лучевой кости, шейка бедра и позвоночник, пациенты с переломами лодыжек чаще всего — люди среднего возраста, имеющие высокий индекс массы тела (ИМТ) и сопутствующие соматические заболевания [4, 5]. В литературных источниках резюмируется отсутствие корреляции между переломами лодыжек и низкой МПКТ, в других исследованиях, наоборот, описывается взаимосвязь низкой МПКТ с переломами лодыжек у пациентов пожилого возраста [6, 7].

Для оценки риска вероятности возникновения низкоэнергетических переломов у женщин, находящихся в постменопаузе, и мужчин в возрасте от 40 до 90 лет Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) применяется алгоритм FRAX, в котором используются клинические факторы риска, оценка МПКТ шейки бедра, данные о предшествующих переломах, переломах проксимального отдела бедренной кости у родителей в анамнезе, возраст пациента, индекс массы тела, гендерная и этническая принадлежность, курение, употребление алкоголя, использование глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита и вторичного остеопороза [8]. МПКТ, измеряемая с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), является одним из основных показателей, отражающих структурную прочность кости и последующий риск возникновения переломов. Показатель МПКТ отражает до 70% прочности кости без включения стандартных факторов риска остеопороза, таких как гендерная принадлежность, возраст, предшествующий анамнез переломов, курение.

В литературных источниках описана взаимосвязь МПКТ с переломами лодыжек у пациентов пожилого возраста [9, 10]. Имеются исследования, в которых было выявлено, что пациенты, не соответствующие диагностическим критериям остеопороза по алгоритму FRAX, все же имели низкоэнергетические переломы, характерные для остеопороза [11, 12]. Следовательно, имеются дополнительные факторы, такие как минерализация кости, микроповреждения кости, метаболизм костной ткани и анамнез переломов, которые могут внести вклад в общую оценку риска переломов [13]. Алгоритм FRAX не может охватить все скелетные детерминанты прочности кости, поэтому имеются индивидуальные факторы риска, коррелирующие с МПКТ, выявляющие структурные и качественные изменения костной ткани [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение литературного обзора публикаций, в которых описывается причинно-следственная связь переломов лодыжек у людей пожилого возраста. Поиск взаимосвязи переломов лодыжек у людей пожилого возраста

с МПКТ и возможными другими факторами, которые обуславливают структурные и качественные изменения в костной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск в PubMed, Medline, Scopus статей о переломах лодыжки, в которых проводилась оценка МПКТ, по ключевым словам, а именно: ankle fracture, FRAX index, elderly patient, bone mineral density, osteoporosis. По результатам выборки было проанализировано 34 зарубежных литературных источника и 1 отечественный. Критерии включения: в исследовании изучались только пожилые пациенты; рассматривались сообщения, содержащие информацию о результатах проведенного клинического исследования; применение статистических методов, для оценки и презентации полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В литературных источниках остается дискуссионным вопрос о взаимосвязи низкой МПКТ с частотой переломов лодыжек. Переломы лодыжек, по сравнению с низкоэнергетическими переломами проксимального отдела бедра, позвоночника и дистального отдела лучевой кости, чаще регистрируются у пациентов среднего возраста на фоне измененной МПКТ, качественных изменений костной ткани. В литературных источниках описывается исследование популяции женщин старше 65 лет, проведенное Seeley и соавт., которое не выявило взаимосвязи между МПКТ и переломами лодыжек, различий в МПКТ, измеренной с помощью DXA у женщин с переломами другой локализации [14]. При статистическом анализе были рассчитаны факторы риска, обуславливающие переломы лодыжек, такие как высокая физическая активность (2 раза в неделю) (относительный риск — $OR=1,2$; доверительный интервал — ДИ 1,1–1,3), высокий индекс массы тела ($OR=1,4$; ДИ 1,2–1,5), наличие остеоартрита ($OR=0,5$; ДИ 0,3–0,8), наличие у близкого родственника в анамнезе перелома проксимального отдела бедра после 50 лет ($OR=1,7$; ДИ 1,0–3,0) [14].

Во французском исследовании Sun H. Lee и соавт. проводилось исследование популяции женщин в возрасте старше 75 лет с переломами лодыжек. Проводилось измерение МПКТ и ультразвуковых параметров пяточной кости (SOS). При проведении статистического анализа были определены факторы риска переломов лодыжек: низкая МПКТ ($OR=1,4$; 95% ДИ 1,1–1,7), низкий SOS ($OR=1,3$; 95% ДИ 1,0–1,6), наличие у близкого родственника в анамнезе перелома проксимального отдела бедра ($OR=1,8$; 95% ДИ 1,0–3,0). Были выявлены предикторы, обуславливающие падение пациента: наличие падения в анамнезе ($OR=3,0$; 95% ДИ 1,5–6,1), низкий уровень физической активности ($OR=2,2$; 95% ДИ 1,1–4,4), нарушение равновесия ($OR=1,8$; 95% ДИ 1,1–2,9) и боль в нижних конечностях ($OR=1,4$; 95% ДИ 1,0–2,1) [15].

Dong-Oh Lee и соавт. проводили исследование в корейской популяции. Средний возраст пациентов с переломами лодыжек составил $68,1 \pm 10,7$ года. При статистической обработке не было выявлено статистически значимых отличий в гендерной принадлежности, статистически значимо переломы лодыжек ($p=0,029$) были

взаимосвязаны с высоким ИМТ. При логистическом регрессионном анализе переломы лодыжек коррелировали только с ИМТ ($OR=1,1$; 95% ДИ 1,01–1,20; $p=0,020$), а не с аксиальной МПКТ. Пациенты с переломами лодыжек имели избыточную массу тела и высокий ИМТ, поэтому было сделано предположение, что избыток массы тела из-за увеличения силы, прилагаемой к лодыжкам при падении, являлся основным фактором риска переломов лодыжек [16].

Исследовательская группа R. Gauthé и соавт. наблюдали пожилых людей с переломами лодыжек, где было зафиксировано отсутствие корреляции перелома лодыжки с МПКТ. При проведении многофакторного анализа основным фактором риска являлся возраст пациента старше 80 лет. Другими факторами риска были женский пол, избыток массы тела, высокий ИМТ, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и наличие сопутствующих заболеваний [17].

В исследовании популяции пожилых людей E. So соавт. в результате проведенного метаанализа было выявлено, что в группе пациентов с переломами лодыжек была снижена МПКТ шейки бедренной кости по сравнению с группой контроля. Показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника, бедренной кости, дистальной трети лучевой кости не коррелировали с частотой переломов лодыжек. Взаимосвязь между низкой МПКТ шейки бедра и переломом лодыжки была значима ($OR=0,36$; 95% ДИ 0,09–0,58; $I^2=98,39\%$) [18].

Исследовательская группа Prior-Español A. и соавт. наблюдала группу пациентов со средним возрастом 49,5 года, 131 (43,8%) мужчину и 168 (56,2%). 84 (28,1%) из этих пациентов относились к пожилому возрасту (74% женщин и 26% мужчин) и 216 (72,2%) находились в средней возрастной группе (51% мужчин и 49% женщин). Наиболее часто регистрировался в группах бималеоларный перелом (62,7 и 50,5%). Доля низкоэнергетических переломов была статистически значимо выше в группе пожилых пациентов, чем в группе старшего возраста (63,9% против 38%; $p=0,002$). При проведении DXA в группе пожилых пациентов только у 1 (5,9%) пациента была нормальная МПКТ, у 8 (47,1%) регистрировалась остеопения и у 8 (47,1%) — остеопороз. По сравнению с группой старшего возраста остеопороз чаще регистрировался в группе пожилого возраста (10,8% против 1,4%; $p=0,005$). У пожилых пациентов доля новых переломов была выше, чем в группе старшего возраста (23,8% против 12,6%; $p=0,016$), в период от 3 до 60 мес после переломов лодыжек [19].

В проведенном российском исследовании Добровольской О.В. и соавт. было выявлено, что при переломах лодыжек частота снижения МПКТ ниже –2,5 стандартных отклонений по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника составила 33%, в проксимальном отделе бедра — 29 и 37% в дистальной трети предплечья, что не было статистически значимо. При переломах лодыжек структурные изменения костной ткани диагностировались статистически значимо реже, чем при других видах переломов, и статистически значимо был ниже риск повторных переломов при оценке по шкале FRAX. Сочетание остеопороза по Т-критерию в поясничном отделе, бедре и предплечье при переломах лодыжек регистрировалось только в 5% случаях, что объяснялось большим

количеством более молодых женщин, включенных в исследование [20].

Группа Robinson и соавт. в своих исследованиях пришла к заключению, что предшествующие переломы бедра, дистального эпиметафиза лучевой кости и проксимального отдела плечевой кости являются предикторами увеличения частоты последующих переломов любой локализации (OR 5,76, 3,98 и 4,87 соответственно), поэтому эти переломы рассматриваются как низкоэнергетические переломы, характерные для остеопороза. Поскольку последующие переломы лодыжки регистрируются на фоне низкой МПКТ, следовательно, переломы лодыжки являются низкоэнергетическими переломами у пожилых людей [21].

За десятилетний период исследования эпидемиологии переломов лодыжек в Шведском реестре переломов при проведении статистического анализа была зарегистрирована корреляционная взаимосвязь между низкой МПКТ в шейке бедренной кости и переломами лодыжек у пожилых пациентов. Частота переломов лодыжек достигала наибольшего значения в общей структуре переломов в возрастном интервале от 50 до 70 лет. В возрастных группах до 40 лет у мужчин частота переломов лодыжек была выше, чем у женщин. Высокоэнергетическая травма была основной причиной 4,7% ($n=2674$) всех переломов лодыжек в исследовании и регистрировалась в возрастной группе 21–30 лет. Во всех возрастных группах мужчины чаще получали высокоэнергетическую травму, чем женщины. Низкоэнергетические переломы составляли почти две трети всех переломов лодыжек и регистрировались преимущественно у женщин [22].

Исследователи Ingle и соавт. проводили сравнительное исследование женщин в постменопаузе в возрасте 50–79 лет (средний возраст $63,2\pm3,3$ года) из популяционной группы и 31 женщину в постменопаузе в возрасте 52–76 лет (средний возраст $61,2\pm2,2$ года) с переломами лодыжек. В группе женщин с переломами лодыжек было выявлено, что женщины были на 10 кг тяжелее женщин контрольной группы. Поэтому измерения МПКТ были скорректированы по весу пациенток. Не было выявлено значимых различий между группами по МПКТ поясничного отдела позвоночника, общей или регионарной МПКТ голеностопного сустава. Было зарегистрировано статистически значимое ($p=0,001$) снижение SOS пяточной кости в группе женщин с переломами лодыжек. Было зафиксировано изменение скорости ультразвука, которое выявляет изменения качества костной ткани, трабекулярное разделение кости, ориентацию, связность и пористость, а также жесткость и эластичность кости. В кости могут быть качественные структурные изменения (не связанные с плотностью костей), обуславливающие повышенную хрупкость и предрасположенность к переломам [23].

Исследовательская группа Biver E. и соавт. в исследовании GERICO выявила более низкую центральную и периферическую МПКТ и более высокий процент женщин с остеопорозом в группе с переломами лодыжек. Было зарегистрировано изменение микроструктуры костной ткани: в группе с переломами лодыжек наблюдались более низкие значения общего костного минерального компонента, плотности трабекулярной кости, количества трабекулярной кости, толщины трабекулярной кости, а также более высокое расстояние

между трабекулярными элементами и их распределение в дистальном отделе лучевой кости. Микроструктурные изменения костной ткани были выявлены в дистальном отделе большеберцовой кости. Подобные изменения регистрировались у пожилых женщин с предшествующими переломами предплечья, которые обычно расцениваются как низкоэнергетические переломы [7].

В исследовании Stein E. и соавт. не было обнаружено снижения МПКТ у 17 пациентов с переломами лодыжек, но были обнаружены с помощью периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения микроархитектурные изменения костной ткани, были выявлены меньшее число трабекул, меньшая жесткость всей кости и большее трабекулярное расстояние в лучевой и большеберцовой костях. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что переломы лодыжек обусловлены генерализованной потерей костной массы и хрупкостью кости, следовательно, должны рассматриваться как низкоэнергетические переломы, независимо от МПКТ. Такие изменения были ограничены трабекулярным компонентом костной ткани, что объясняет сохранение МПК у пациентов с переломами лодыжек, поскольку кортикальные пластины кости были основным компонентом, исследуемым при МПК. Изменения микроархитектоники костной ткани как в лучевой, так и в большеберцовой кости указывали на генерализованную потерю костной массы в группе с переломами лодыжек [24]. Было высказано предположение, что возрастное увеличение риска переломов лишь частично объясняется снижением костной массы и МПКТ и что ключевую роль в переломах могут играть изменение качественные изменения микроархитектоники костной ткани и перераспределение костных структур [24–26].

В крупных эпидемиологических исследованиях было зарегистрировано, что высокий ИМТ положительно коррелирует с увеличением МПКТ и снижением риска переломов как у мужчин, так и у женщин [27–29]. Общепринятое объяснение этого заключается в том, что большая масса тела вызывает большую механическую нагрузку на кость с последующим увеличением МПКТ для приспособления к большей нагрузке. Однако когда эффект механической нагрузки, вызванный общей массой тела, устранен, как масса жира, так и процентное содержание жира отрицательно коррелируют с массой костей, и ожирение уже не считается защитным средством от переломов [28–30]. В литературных источниках описана взаимосвязь сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) с увеличением хрупкости костей и с более высокой МПКТ. В проведенных исследованиях было зарегистрировано, что МПКТ была значительно выше у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами с нормогликемией. Трабекулярное вещество кости (TBS) и TBS-FRAX использовались как дополнительные алгоритмы для выявления вероятности низкоэнергетических переломов у пациентов с СД 2 типа [31–33].

В исследовательском проекте CaG было выявлено, что артериальная гипертензия, низкая МПКТ и «жесткость» артерий коррелируют с ростом пациента при поправке на антигипертензивные препараты ($p=0,0001$). Была зарегистрирована сильная корреляция переломов с низкой МПКТ и ($OR=2,34$; 95% ДИ 2,12–2,57), которая была сильнее у гипертоников по сравнению с нормотензивными людьми, была статистически значима ($p=0,001$)

у молодых гипертоников. Повышенная «жесткость» артерий статистически значимо коррелировала с низкой МПКТ у мужчин и у женщин в любом возрасте [34].

Артериальная гипертензия обуславливает изменения метаболизма кальция, включая повышенную потерю кальция, компенсаторную активацию паращитовидной железы и повышенную потерю кальция из костной ткани. Длительное влияние гипертензии на гомеостаз кальция может привести к возрастному чрезмерному снижению МПКТ и низкоэнергетическим переломам [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритмы прогнозирования риска переломов, такие как FRAX, могут быть неточными в оценке вероятности переломов у людей с ожирением из-за высокого ИМТ и более высокой относительной МПКТ по сравнению с контрольной популяцией. У людей с нормальной МПКТ или остеопенией регистрируется около 50% переломов, поэтому возникает необходимость акцента на независимых клинических факторах риска снижения МПК для оптимизации профилактики низкоэнергетических переломов.

При обзоре литературных источников были описаны изменения трабекулярного компонента, микроархитектоники кости и сделаны заключения, что данные изменения МПКТ соответствуют изменениям костной ткани, характерным для низкоэнергетических переломов, что подтверждает теорию низкоэнергетического перелома лодыжки, обусловленного остеопорозом. Полученные корреляционные взаимосвязи с женским полом, избытком массы тела, СД 2 типа, артериальной гипертензией тоже характеризуются снижением качества трабекулярной структуры кости, которая обуславливает хрупкость кости.

Данный литературный обзор выявил, что переломы лодыжек у пациентов старше 60 лет нужно расценивать как низкоэнергетический перелом на фоне остеопороза, и, следовательно, необходимо назначение терапии остеопороза.

Таким образом, профилактика последующих переломов, включая основные низкоэнергетические переломы, необходима после переломов лодыжек у пациентов пожилого возраста.

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. Нурлыгаянов Р.З. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Минасов Т.Б. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Нурлыгаянова Д.Р. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи.

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

- Kannus P, Palvanen M, Niemi S, et al. Stabilizing incidence of low-trauma ankle fractures in elderly people Finnish statistics in 1970-2006 and prediction for the future. *Bone*. 2008;43(2):340-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.04.015>
- Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury*. 2006;37(8):691-697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.130>
- Juto H, Nilsson H, Morberg P. Epidemiology of adult ankle fractures: 1756 cases identified in Norrbotten County during 2009-2013 and classified according to AO/OTA. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):441. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2326-x>
- Hasselmann CT, Vogt MT, Stone KL, et al. Foot and ankle fractures in elderly white women. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2003;85(5):820-824. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200305000-00008>
- Valtola A, Honkanen R, Kröger H, et al. Lifestyle and other factors predict ankle fractures in perimenopausal women: a population-based prospective cohort study. *Bone*. 2002;30(1):238-242. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00649-4](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00649-4)
- Lee DO, Kim JH, Yoo BC, Yoo JH. Is osteoporosis a risk factor for ankle fracture?: Comparison of bone mineral density between ankle fracture and control groups. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(4):192-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2017.11.005>
- Biver E, Durosier C, Chevalley T, et al. Prior ankle fractures in postmenopausal women are associated with low areal bone mineral density and bone microstructure alterations. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2147-2155. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3119-9>
- Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a fracture risk assessment tool in routine clinical practice. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(6):521-531. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0410-z>
- Wang C, Liu J, Xiao L, et al. Comparison of FRAX in postmenopausal Asian women with and without type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study. *J Int Med Res*. 2020;48(2):030006051987959. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519879591>
- Viégas M, Costa C, Lopes A, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications*. 2011;25(4):216-221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.02.004>
- Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes [Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2017;32(11):2319. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.55613>] *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):301-308. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.556>
- Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, et al. FRAX - vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2017;28(11):3099-3105. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4160-7>
- McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-948. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
- Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1996;11(9):1347-1355. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110920>
- Lee SH, Dargent-Molina P, Bréart G. Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res*. 2002;17(5):817-825. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.5.817>
- Lee D-O, Kim J-H, Yoo B-C, Yoo J-H. Is osteoporosis a risk factor for ankle fracture?: Comparison of bone mineral density between ankle fracture and control groups. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(4):192-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2017.11.005>
- Gauthé R, Desseaux A, Rony L, et al. Ankle fractures in the elderly: Treatment and results in 477 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016;102(4):S241-S244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.03.001>
- So E, Rushing CJ, Simon JE, et al. Association between bone mineral density and elderly ankle fractures: A systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Surg*. 2020;59(5):1049-1057. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2020.03.012>
- Prior-Español A, Rodríguez-Muguruza S, Florido A, et al. THU0466 osteoporosis-related ankle fracture: Should we consider it? *Ann Rheum Dis*. 2016;75(S2):361. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.2068>
- Добровольская О.В., Демин Н.В., Торопцова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин, перенесших малотравматичные переломы в возрасте 50 лет и старше // *Остеопороз и остеопатии*. — 2012. — Т. 15. — №2. — С. 9-12. [Dobrovol'skaya OV, Demin NV, Toroptsova NV. Sostoyanie mineral'noy plotnosti kostnoy tkani u zhenshchin, perenesshikh malotravmatichnye perelomy v vozraste 50 let i starshe. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012;15(2):9-12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201229-12>
- Robinson CM, Royds M, Abraham A, et al. Refractures in patients at least forty-five years old. a prospective analysis of twenty-two thousand and sixty patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(9):1528-1533. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200209000-00004>
- Rydberg EM, Wennergren D, Stigevall C, et al. Epidemiology of more than 50,000 ankle fractures in the Swedish Fracture Register during a period of 10 years. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03558-2>
- Ingle BM, Eastell R. Site-specific bone measurements in patients with ankle fracture. *Osteoporos Int*. 2002;13(4):342-347. doi: <https://doi.org/10.1007/s001980200036>
- Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, et al. Abnormal microarchitecture and stiffness in postmenopausal women with ankle fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2041-2048. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0309>
- Langsetmo L, Peters KW, Burghardt AJ, et al. Volumetric bone mineral density and failure load of distal limbs predict incident clinical fracture independent of FRAX and clinical risk factors among older men. *J Bone Miner Res*. 2018;33(7):1302-1311. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3433>
- Ohlsson C, Sundh D, Wallerik A, et al. Cortical bone area predicts incident fractures independently of areal bone mineral density in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):516-524. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3177>
- Søgaard AJ, Holvik K, Omsland TK, et al. Age and sex differences in body mass index as a predictor of hip fracture: A NOREPOS study. *Am J Epidemiol*. 2016;184(7):510-519. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kww011>
- De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330-1338. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1863-y>
- Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):17-29. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070813>
- Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med*. 2011;124(11):1043-1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.013>
- Chuang T-L, Chuang M-H, Wang Y-F, Koo M. Comparison of Trabecular Bone Score-Adjusted Fracture Risk Assessment (TBS-FRAX) and FRAX Tools for Identification of High Fracture Risk among Taiwanese Adults Aged 50 to 90 Years with or without Prediabetes and Diabetes. *Medicina (B Aires)*. 2022;58(12):1766. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58121766>
- Schwartz A V. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
- Poiana C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol*. 2019;15(2):231-236. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.231>
- EL-Bikai R, Tahir MR, Tremblay J, et al. Association of age-dependent height and bone mineral density decline with increased arterial stiffness and rate of fractures in hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2015;33(4):727-735. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000475>
- He B, Yin L, Zhang M, et al. Causal Effect of blood pressure on bone mineral density and fracture: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(12). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.716681>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Нурлыгаянов Радик Зуфарович**, к.м.н. [**Radik Z. Nurlygaianov**]; адрес: Россия, 450071 г. Уфа, Лесной проезд, д. 3 [address: 3 Lesnoy proezd street, 450071 Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-5814>; eLibrary SPIN: 2864-0259; e-mail: radiknur@list

Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор [Timur B. Minasov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>; Scopus Author ID: 17346255400; eLibrary SPIN: 7865-6011; e-mail: m004@ya.ru

Нурлыгаянова Динара Радиковна [Dinara R. Nurlygaianova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8896-6875>; e-mail: dinaranur0203@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.03.2023. Одобрена к публикации: 18.07.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Нурлыгаянов Р.З., Минасов Т.Б., Нурлыгаянова Д.Р. Ассоциация остеопороза с переломами лодыжек в гериатрической популяции // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13129>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nurlygayanov RZ, Minasov TB, Nurlygayanova DR. Association of osteoporosis with ankle fractures in the geriatric population. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(2):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13129>

КАРЦИНОМА ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С МНОГООЗЛОВЫМ ЗОБОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)



© А.А. Аверкина^{1,2*}, Р.А. Золотарева^{1,2}, И.В. Ким¹, Е.В. Бондаренко¹, А.Ю. Абросимов¹, М.В. Дегтярев¹, Е.О. Мамедова¹, Ж.Е. Белая¹, Л.Я. Рожинская¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В статье представлено клиническое наблюдение первичного гиперпаратиреоза тяжелого течения с нетипичной локализацией карциномы околощитовидной железы (ОЩЖ) у пациентки С. 59 лет, которая длительно наблюдалась по месту жительства по поводу «хронического тубулоинтерстициального нефрита с исходом в нефросклероз», вторичного гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек (ХБП) С3–4 смешанного генеза, остеопороза и многоузлового эутиреоидного коллоидного зоба. В июле 2021 г. пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России ввиду сохранения чрезвычайно высокого уровня паратгормона (ПТГ) на фоне терапии кальцимиметиком — цинакальцетом. В ходе обследования подтвержден первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), образование левой ОЩЖ, субклинический тиреотоксикоз при наличии многоузлового зоба, дефицит витамина D. Проведены исследования минерального обмена и костного метаболизма, оценка структурных и функциональных изменений почек, костной системы, а также инструментальное обследование (УЗИ и сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ)) ОЩЖ и щитовидной желез (ЩЖ) до и после оперативного лечения (парадеомэктомия, гемитиреоидэктомия). После удаления единым блоком интратиреоидной опухоли (карциномы) околощитовидной железы и левосторонней гемитиреоидэктомии, развилась гипокальциемия («синдром голодных костей»), однако уровень ПТГ вскоре вновь превысил референсные значения. Прослежена динамика показателей в течение 18 мес, данных за рецидив не получено. Сохраняющееся повышение ПТГ расценено нами как вторичное на фоне ХБП С4. После удаления карциномы ОЩЖ и на фоне проводимой комплексной терапии остеопороза антирезорбтивным препаратом деносумабом, препаратами нативного витамина D и активными метаболитами витамина D, препаратами кальция наблюдается значительный прирост минеральной плотности костной ткани (МПК), отсутствие повторных переломов.

Заключение. У пациентов с ХБП на додиализной стадии и высоким уровнем ПТГ необходимо проводить дифференциальный диагноз между ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ). Тяжелое течение ПГПТ может свидетельствовать о наличии карциномы ОЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпаратиреоз первичный; хроническая болезнь почек; рак околощитовидных желез; радионуклидная диагностика; остеопоротические переломы; паратиреоидэктомия; клинический случай

PARATHYROID CARCINOMA CASE-REPORT IN A PATIENT WITH MULTINODULAR GOITER AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT (OBSERVATION FROM PRACTICE)

© Anastasia A. Averkina^{1,2*}, Radmila A. Zolotareva^{1,2}, Ilya V. Kim¹, Ekaterina V. Bondarenko¹, Alexander Yu. Abrosimov¹, Mikhail V. Degtyarev¹, Elizaveta O. Mamedova¹, Zhanna E. Belaya¹, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

We would like to present a clinical case of severe primary hyperparathyroidism due to a parathyroid carcinoma of atypical location in a patient with chronic kidney disease of complex etiology and multinodular goiter. Patient S., 59 years old, was followed-up for a long time in tertiary referral hospitals for “chronic tubulointerstitial nephritis with nephrosclerosis”, secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease (CKD) G3–4, osteoporosis, and a multinodular euthyroid colloid goiter. In July 2021 she was referred to the Endocrinology Research Centre in order to clarify the diagnosis because of the persistence of an extremely high level of parathyroid hormone (PTH) despite cinacalcet treatment. During examination, primary hyperparathyroidism, a left parathyroid gland lesion, multinodular goiter with subclinical thyrotoxicosis, and vitamin D deficiency were diagnosed. After the removal of the left parathyroid gland lesion (histologically confirmed parathyroid carcinoma) and a left-sided hemithyroidectomy, hypocalcemia («hungry bone syndrome») developed, but the level of parathyroid hormone remained elevated. After 3–18 months after surgery, no data for relapse of primary hyperparathyroidism was obtained. The persistent moderate increase in PTH was regarded as secondary hyperparathyroidism



in CKD and hypocalcemia. Complex therapy of osteoporosis with the antiresorptive drug denosumab, vitamin D and its active metabolite, calcium preparations, and parathyroidectomy led to a significant increase in bone mineral density (BMD) and no repeated fractures 18 months after surgery.

Conclusion. In patients with pre-dialysis CKD and high PTH levels, it is necessary to make a differential diagnosis between primary (PHPT) and secondary hyperparathyroidism (SHPT). Severe manifestations of primary hyperparathyroidism can be suspicious for parathyroid carcinoma.

KEYWORDS: hyperparathyroidism primary; chronic kidney disease; parathyroid carcinoma; radionuclide diagnostics; osteoporotic fractures; parathyroidectomy; case report

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы, его частота во взрослой популяции составляет в среднем 1–2% [1]. Наиболее часто при ПГПТ выявляется солитарная аденома ОЩЖ (80–85% случаев), реже гиперплазия и множественное поражение (до 15%), рак (карцинома) ОЩЖ встречается примерно в 1% наблюдений [2]. Рак ОЩЖ — редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии [3]. Кроме того, у большинства пациентов диагностируются выраженные костные и почечные осложнения гиперпаратиреоза, а у некоторых определяются симптомы местного и отдаленного распространения метастазов [4]. Предоперационная диагностика рака ОЩЖ представляет серьезную проблему, так как в настоящее время отсутствуют абсолютно специфические клинические, лабораторные, инструментальные критерии). Диагноз «карцинома околощитовидной железы» возможно поставить при наличии инвазивного роста опухоли и местных или отдаленных метастазов. Хирургическое лечение в настоящее время

является единственным эффективным методом лечения ПГПТ. Выживаемость пациентов после удаления опухоли «единым блоком» с окружающей клетчаткой и тканями составляет до 90 % в течение 5 лет и до 70 % в течение 10 лет. Учитывая отсутствие специфических маркеров рака ОЩЖ, на сегодняшний день приходится ориентироваться лишь на сочетание некоторых клинико-лабораторных признаков. (Таблица 1). Пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ рекомендуется отнести в группу риска злокачественного поражения ОЩЖ при наличии следующих признаков:

- сочетание повышения альбумин-скорректированного кальция более 3 ммоль/л и одного из продольных размеров образования ОЩЖ более 3 см;
- повышение уровня ионизированного кальция крови более 1,6–1,7 ммоль/л;
- симптомы «масс-эффекта» при отсутствии других объемных образований и операций в области шеи в анамнезе.
- к прогностически неблагоприятным факторам в отношении рецидива заболевания также относят метастазы в лимфатические узлы на момент постановки диагноза, наличие отдаленных метастазов и нефункционирующие «немые» карциномы ОЩЖ [3].

Таблица 1. Сравнительная таблица клинических и биохимических проявлений злокачественного и доброкачественного новообразований ОЩЖ. Адаптировано из [5]

Признаки	Аденома ОЩЖ	Карцинома ОЩЖ
Соотношение ж/м	4/1	1/1
Уровень общего кальция крови, ммоль/л	2,7–2,9	>3
Ионизированный кальций, ммоль/л	<1,6	> 1,7
Уровень иПТГ, пг/мл	<2(N)*	>3–10(N)
Манифестация заболевания	50–60 лет	40–50 лет
Пальпируемое образование	<2 %	30–76%
Фиброзно-кистозный остеит	5%	40–75%
Нефролитиаз	10–15%	40%
Сочетание костной и почечной патологии	редко	40–50%
Асимптомное течение	60–80%	5%
Объем образования, см ³	<3	>3
УЗ признаки	Гиперэхогенность Ровный контур Однородная структура	Гипоэхогенность Неровный, нечеткий контур Неоднородная структура Наличие метастазов

Примечание: ж — женщины, м — мужчины, иПТГ — интактный паратгормон, N — норма.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка С. 59 лет наблюдалась по месту жительства у нефролога и эндокринолога по поводу «хронического тубулоинтерстициального нефрита с исходом в нефро-склероз», вторичного (третичного?) гиперпаратиреоза на фоне ХБП СЗ–4, многоузловатого эутиреоидного коллоидного зоба. Также у пациентки наблюдались гиперпаратиреозная болезнь в течение 6 лет, гиперурикемия, признаки нефрокальциноза, которые являлись факторами, предрасполагающими к ХБП. Наследственность по гиперпаратиреозу, мочекаменной болезни, ХБП — не отягощена.

Из анамнеза известно, что в 2017 г. появились жалобы на слабость, плохой аппетит, похудание на 6 кг, боли в костях голени, спине, стала отмечать снижение роста. При обследовании выявлена железодефицитная анемия, хроническая болезнь почек 3 стадии (креатинин 140–150 мкмоль/л, рСКФ — 40–45 мл/мин/1,73 м²), которая постепенно прогрессировала до 4 стадии к 2019 г. (повышение креатинина сыворотки крови до 195 мкмоль/л — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI 24 мл/мин/1,73 м²). В январе 2019 г. впервые выявлено повышение ПТГ до 4000 пг/мл, повышение общего кальция сыворотки крови до 3,3 ммоль/л, затем отмечено повышение ПТГ

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентки С. в динамике.

Показатель/дата	02.07.2021	09.09.2021/10.09.2021 (на следующий день после операции)	15–16.09.2021 (через неделю после операции)	14.12.2021/20.12.2021 (через 3 мес после операции)	22.04.2022/26.04.2022 (через 7 мес после операции)	21.01.2023 (через 18 мес после операции)	Референсные значения
Паратгормон интактный (ПТГ), пг/мл	1915	3224 / 23.83	286.6	220.7/ 275.3	286.6/ 304.5	333.7	15–65
Кальций общий, ммоль/л	2.79	1.82 / 1.98	1,93	2.39/ 2.37	2.24/ 2.51	2.23	2.15–2.55
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2.71	-	1.85	2.27 / 2.21	2.172 / 2.352	2.126	
Кальций ионизированный, ммоль/л	1.34	0.84 / 1.02	-	1.09 / 1.08	-	-	1.03–1.29
Фосфор, ммоль/л	1.06	-	0.92	1.08 / 1.07	0.75	1.04	0.74–1.52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	714	-	-	132.0	82	104	40–150
25(ОН)витамин D, нг/мл	11.8	-	17.1	-	-	44,7	30–100
Остеокальцин, нг/мл	-	-	193.5	136.8	-	62.21	15–46
С-концевой телопептид коллагена 1 типа (b-cross laps), нг/мл	-	-	0.418	0.47	0.255	0.265	0.3–1.1
Креатинин, мкмоль/л	172.4	173.1	257.5	239.3 / 235.6	204.1	211.4	50–98
рСКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	28	27	17	19	22	21 (проба Реберга — 19)	
ТТГ, мМЕ/л	0.05	-	1.22	1.76	1.046	1.943	0.25–3.5
Т4 свободный, пмоль/л	12.4	-	10.9	13.8	-	14.02	9–19
Гемоглобин, г/л	107	-	113	126	120	130	112–153

до 5000 пг/мл. По месту жительства состояние было расценено как третичный гиперпаратиреоз на фоне ХБП и дефицита витамина D, инициировано лечение цинакальцетом в дозе 60 мг в сутки, что позволяло лишь сдерживать нарастание гиперкальциемии при сохранении высокого уровня паратгормона. В марте 2021 г. определены следующие показатели: ПТГ 2074 пг/мл, кальций общий 3,06 ммоль/л, фосфор 0,95 ммоль/л, креатинин 212,9 мкмоль/л, гиперурикемия до 458 ммоль/л. По данным УЗИ почек от 03.2021 г. признаки нефросклероза и кальцинаты левой почки до 1,5 мм (впервые обнаружены в 2017 г.). По результатам рентгеновской остеоденситометрии от 04.2021 г. Минеральная плотность кости (МПК) в шейке левого бедра -2,7SD, в поясничном отделе позвоночника L1-L4 -2,3SD по Т-критерию. Специфической терапии остеопороза не проводилось ввиду снижения экскреторной функции почек, за исключением колекальциферола по 2000 МЕ ежедневно (исходный уровень 25(OH)D в крови — 17 нг/мл).

В течение 20 лет наблюдалась по поводу многоузлового эутиреоидного зоба. Ежегодно проводилось УЗИ щитовидной железы, по данным УЗИ от 03.2021 — общий объем железы — 46,4 см³, изоэхогенные образования, неоднородной структуры, с кистозной дегенерацией, максимальным размером 30*32*31 мм, позади левой доли гипоехогенное образование неоднородной структуры с мелкими кальцинатами размерами 26*20*21 мм. Двукратно выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) в 2011 и 2019 годах, в заключении: цитогарма коллоидного зоба (Bethesda II). В 2019 г. определен уровень кальцитонина в крови с целью исключения медуллярного рака ЩЖ — менее 2 пг/мл.

В 2021г. была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России ввиду сохранения чрезвычайно высокого уровня ПТГ и прогрессирования костных нарушений (клинически — усиление болей в костях, снижение роста, появление кифоза) и ХБП до С4 на фоне терапии кальцимитетиком — цинакальцетом. При поступлении беспокоили тянущие боли в области шеи, неприятные ощущения при глотании, выраженная мышечная слабость, утомляемость, головные боли, ощущение перебоев в работе сердца. При осмотре обращала на себя внимание выраженная кифотическая деформация грудной клетки, сколиоз, наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей; также пациентка отмечала снижение роста за всю жизнь на 9 см. Кожа бледная сухая, пульс 88 в 1 мин. АД 160/90 мм рт. ст.. Щитовидная железа увеличена до 1 ст. преимущественно за счет левой доли с множественными узлами, безболезненная, плотная.

В ходе обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России подтвержден ПГПТ: на фоне гиперкальциемии (Са скорр. на альбумин 2.71 ммоль/л) зафиксировано повышение сывороточной концентрации ПТГ до 1915 пг/мл (15–65), на фоне регулярного приема цинакальцета 60 мг в сутки и длительно некомпенсированного дефицита витамина D (11.8 нг/мл) (табл. 2), а также гипомagneмией (0,64 ммоль/л). Кальциурия не оценивалась ввиду значительного снижения СКФ (до 28 мл/мин/1,73 м²). Проведена топическая диагностика: при УЗИ (рисунок 1) не визуализировано объемное образование околощитовидной железы из-за большого объема конгломерата узлов в левой доле щитовидной

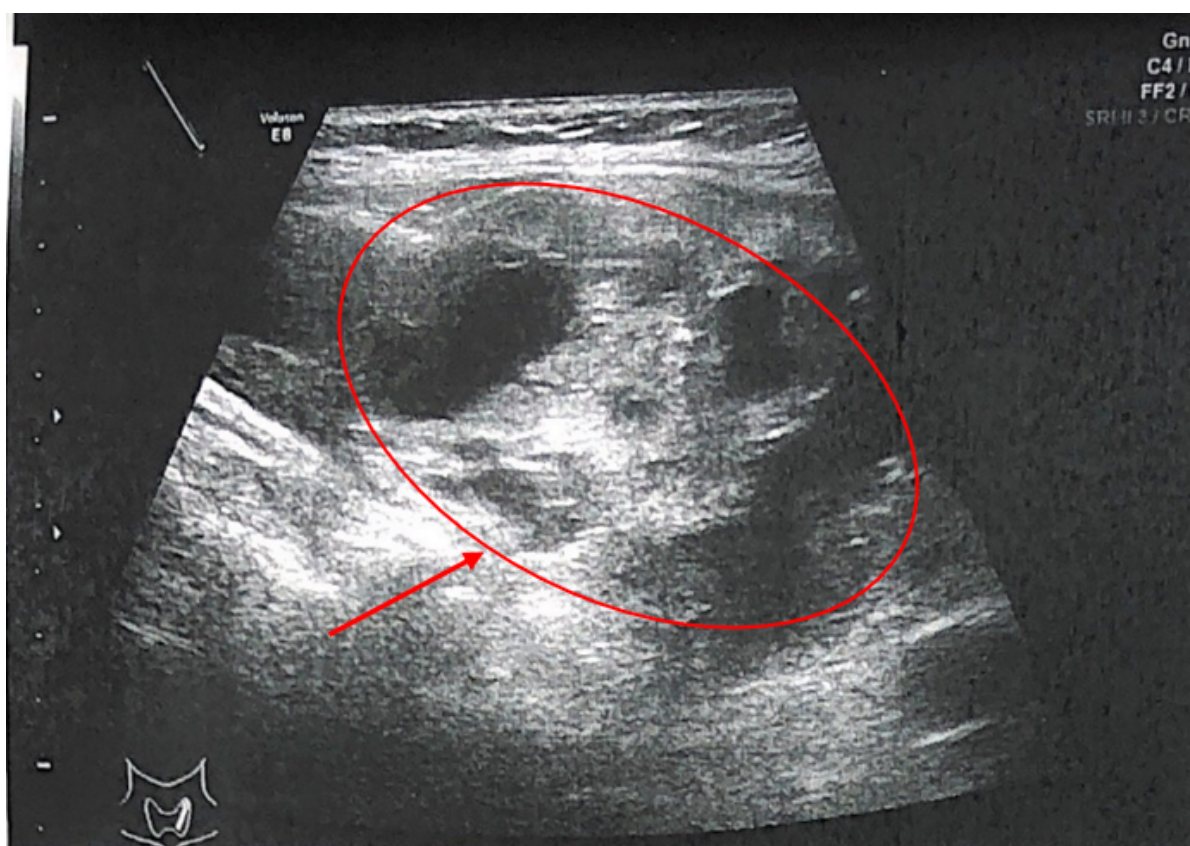


Рисунок 1. Ультразвуковое исследование щитовидной железы (стрелкой указан конгломерат узлов).

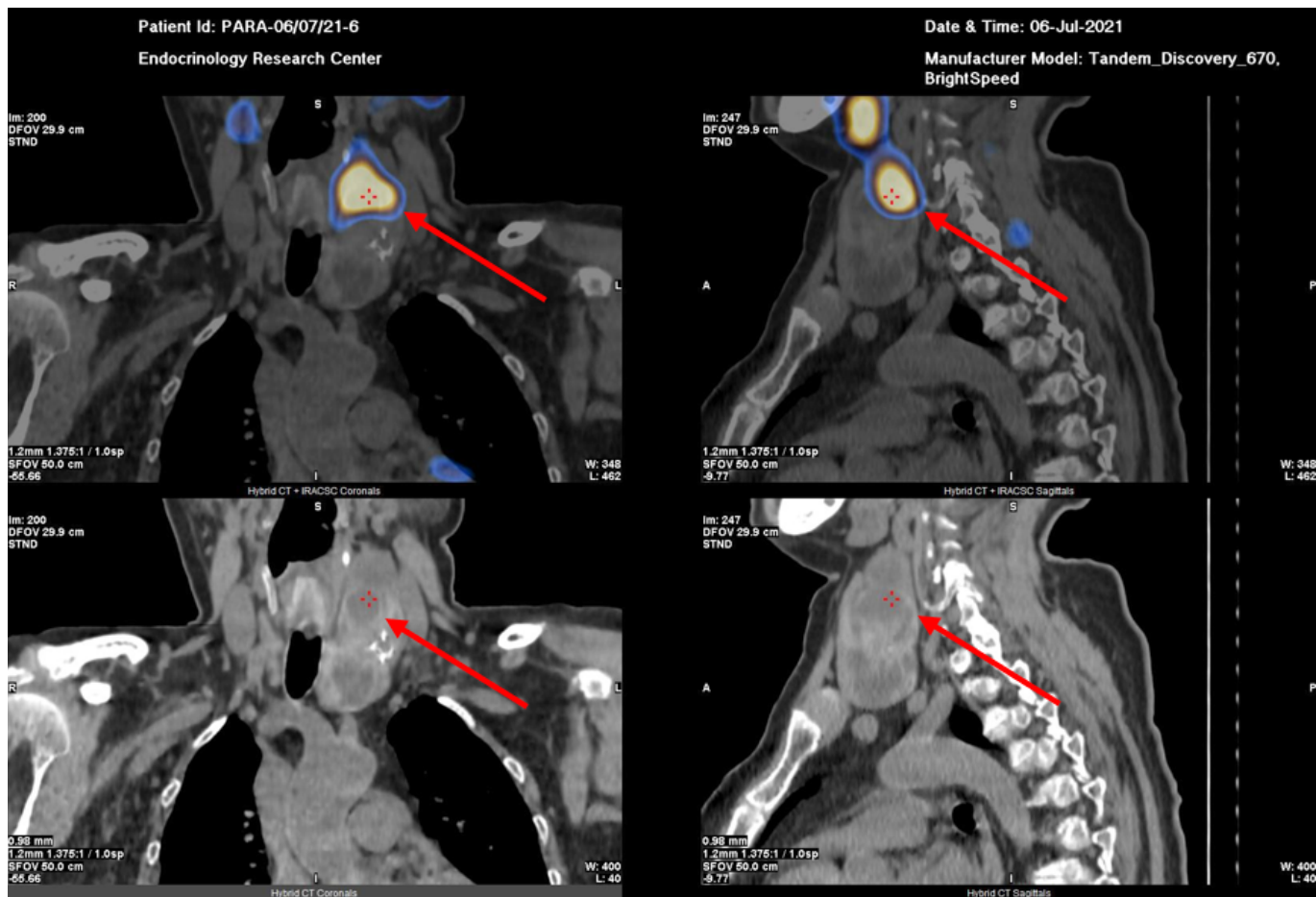


Рисунок 2. Планарная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ с Тс-99m — Технетрила (MIBI).

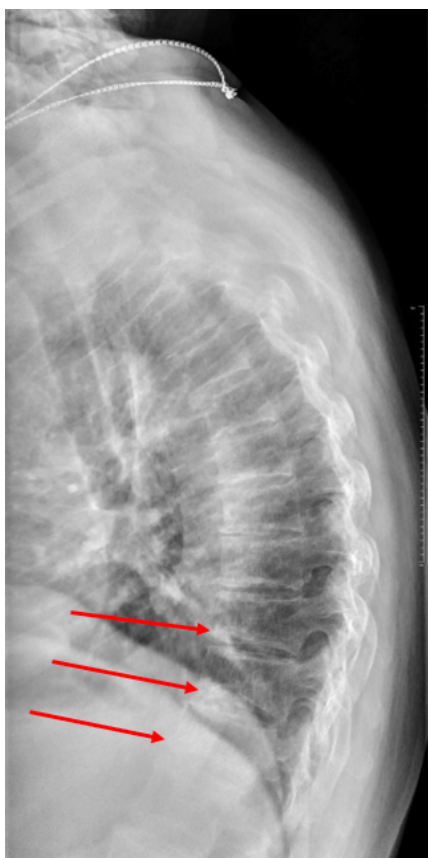


Рисунок 3. Рентгенография грудного отдела позвоночника в боковой проекции (стрелками указаны компрессионные переломы позвонков).

железы (European Thyroid Imaging Reporting and Data System — EU-TIRADS 3). Проведена планарная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ с Тс-99m — Технетрила (MIBI) (рисунок 2), в ходе которой и была определена необычная локализация образования: «левая доля ЩЖ была представлена конгломератным узловым образованием неоднородной структуры, к задней поверхности средней трети левой доли щитовидной железы прилежит образование с четкими ровными контурами овоидной формы гомогенной структуры, размерами 32x37x82 мм, в верхней трети данного образования отмечается гипераккумуляция радиофармпрепарата (РФП); в местах типичного расположения паращитовидных желез дополнительных образований, накапливающих РФП, не определялось. В других областях шеи и верхнего средостения патологического очагового накопления РФП не выявлено.

Выполнена ТАБ образования слева: смыв с иглы на ПТГ более 5000 пг/мл.

Также был подтвержден тяжелый остеопороз с наличием множественных компрессионных переломов позвоночника (в теле позвонков Th11 (до 23% потери костной массы), Th10 (до 25%), Th9 (до 21%)) (рисунок 3).

По данным рентгеновской денситометрии (DEXA) максимальное снижение МПК достигало -3,1 SD по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника. С целью снижения гиперкальциемии до проведения хирургического лечения и лечения тяжелого вторичного остеопороза был назначен Деносумаб 60 мг п/к 1 раз в 6 мес [6].

На основании клинической картины и проведенного обследования установлен *основной диагноз*: Первичный

гиперпаратиреоз тяжелого течения, костно-висцеральная форма. Паратиреома верхней левой ОЩЖ; *осложнения основного заболевания*: Компрессионные переломы позвонков Th11 (до 23% потери массы), Th10 (до 25%), Th9 (до 21%). ХБП С4 ст. Остеопороз (снижение МПК до $-3,1SD$ в поясничном отделе позвоночника), вторичное нарушение пуринового обмена; *сопутствующие заболевания*: Многоузловой зоб. Субклинический тиреотоксикоз вследствие функциональной автономии конгломератного зоба. ИБС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Артериальная гипертензия 3ст, риск ССО 4. ХСН 1ст, 2ФК. Нефрогенная анемия. Дефицит витамина D.

В хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2021г. выполнено оперативное вмешательство — удаление левой верхней ОЩЖ единым блоком с левой долей ЩЖ (хирург к.м.н. И. В. Ким).

При ревизии в проекции левой доли щитовидной железы определялся единый конгломерат, состоящий из кистозной опухоли, размерами 7,0х5,0х5,0 см, расположенной от верхнего до нижнего полюсов левой доли щитовидной железы и уходящей загрудинно и собственно левой долей, расположенной медиально от кистозной опухоли. Под контролем возвратно-гортанного нерва слева, единым блоком, выполнено удаление опухолевого конгломерата. Граница резекции — перешеек щитовидной железы. Кроме того, удалены вся прилегающая к образованию клетчатка с лимфатическими узлами.

По данным гистологического исследования выставлен диагноз: рак околощитовидной железы pT1NxR0 (ВОЗ 2017), многоузловой зоб.

Макроскопически удаленный тканевой фрагмент, имеющий вид конгломерата узловых образований представлен левой долей щитовидной железы с ОЩЖ общим размером 7,5х5,0х1,0 см, весом 48,0 г. На периферии одного из узловых образований ОЩЖ определяется кистозная полость 2,5 см в наибольшем измерении с гладкой внутренней поверхностью. Ближе к центру указанное узловое образование серо-желтого цвета максимальным размером 2,0 см. Кроме того, определяются узловые образования, расположенные в плоскости хирургического разреза, на некотором отдалении от него, а также по гра-

нице хирургического разреза в виде инкапсулированного узла бледно-коричневого цвета 1,4 см в диаметре. Левая доля щитовидной железы с множеством узловых образований пестрого вида за счет чередования участков коричневого, бурого и серо-коричневого цвета.

Микроскопически (рисунок 4) опухоль околощитовидной железы с диффузно-узловым типом роста, участками выраженного фиброза стромы и признаками прорастания в окружающую фиброзную и жировую ткань, с протрузией в тонкостенные сосуды и сомнительными признаками васкулярной инвазии интимно прилежит к ткани левой доли щитовидной железы. Последняя представлена множеством узловых образований микро-нормо-макрофолликулярного строения с выраженными вторичными дегенеративно-дистрофическими изменениями (фиброзом, отложения солей кальция и кристаллов холестерина, кровоизлияния различной давности).

Иммуногистохимическое исследование серийных срезов с использованием антител к эндотелиальным клеткам CD31 лишь в одном из срезов обнаружена инвазия тонкостенного сосуда в окружающей опухоль фиброзной ткани (рисунок 5). Кроме того, обнаружена диффузная экспрессия паратгормона, очаговая — парафибрина, Уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki67 в «горячих» точках составляет до 7%.

В раннем послеоперационном периоде развилась послеоперационная гипокальциемия: кальций ионизированный 0,91 ммоль/л (1,03–1,29), кальций общий 1,87 ммоль/л, ПТГ снизился с 3224 пг/мл до 273,5 пг/мл (через 15 мин после удаления образования), затем до 23,83 (15–65) пг/мл в первые сутки. Однако уже на четвертые сутки уровень ПТГ вырос до 124,6 пг/мл на фоне сохранявшегося дефицита витамина D (25(OH)D 17,1 нг/мл), что потребовало назначения препаратов кальция (Кальция карбонат 2000–3000 мг в сутки), нативного витамина D (колекальциферол 3000 ME) и аналога витамина D (альфакальцидол до 3 мкг в сутки). Примечательным фактом являлось то, что у пациентки не было выраженных клинических проявлений гипокальциемии: отсутствовали как явная тетания, так и скрытая (симптомы Хвостека и Труссо отрицательные).

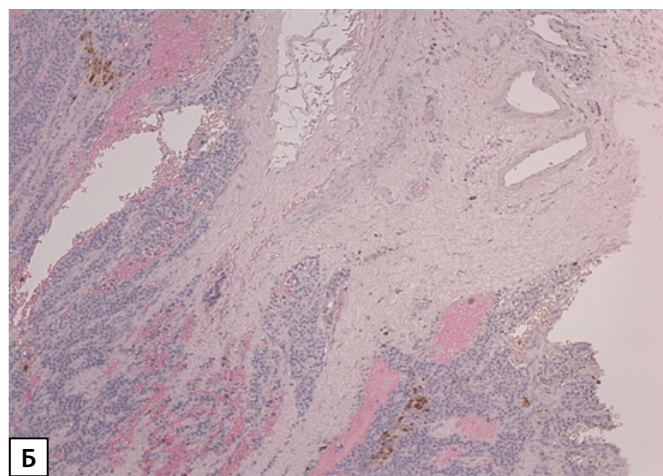
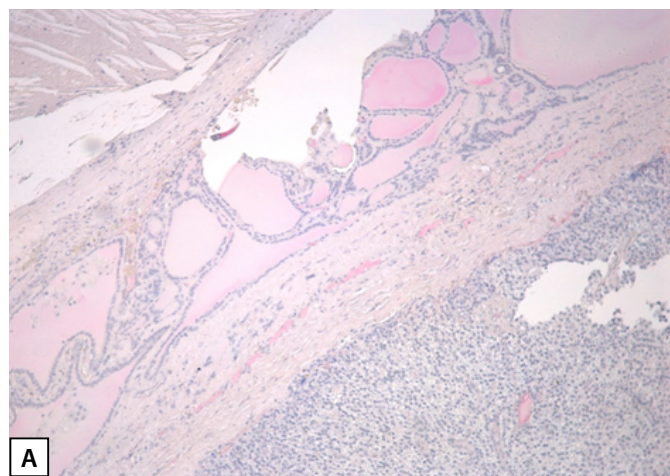


Рисунок 4. Гистологическое исследование: А — Новообразование ОЩЖ солидного строения с утолщенной фиброзной капсулой вокруг опухолевого узла с прилежащей тканью зобно-измененной щитовидной железы; ув.100; Б — Новообразование околощитовидной железы с диффузным ростом и прорастанием в толщу окружающей фиброзной ткани с прослойками зрелой жировой ткани; васкулярная инвазия не обнаружена; ув. 100.

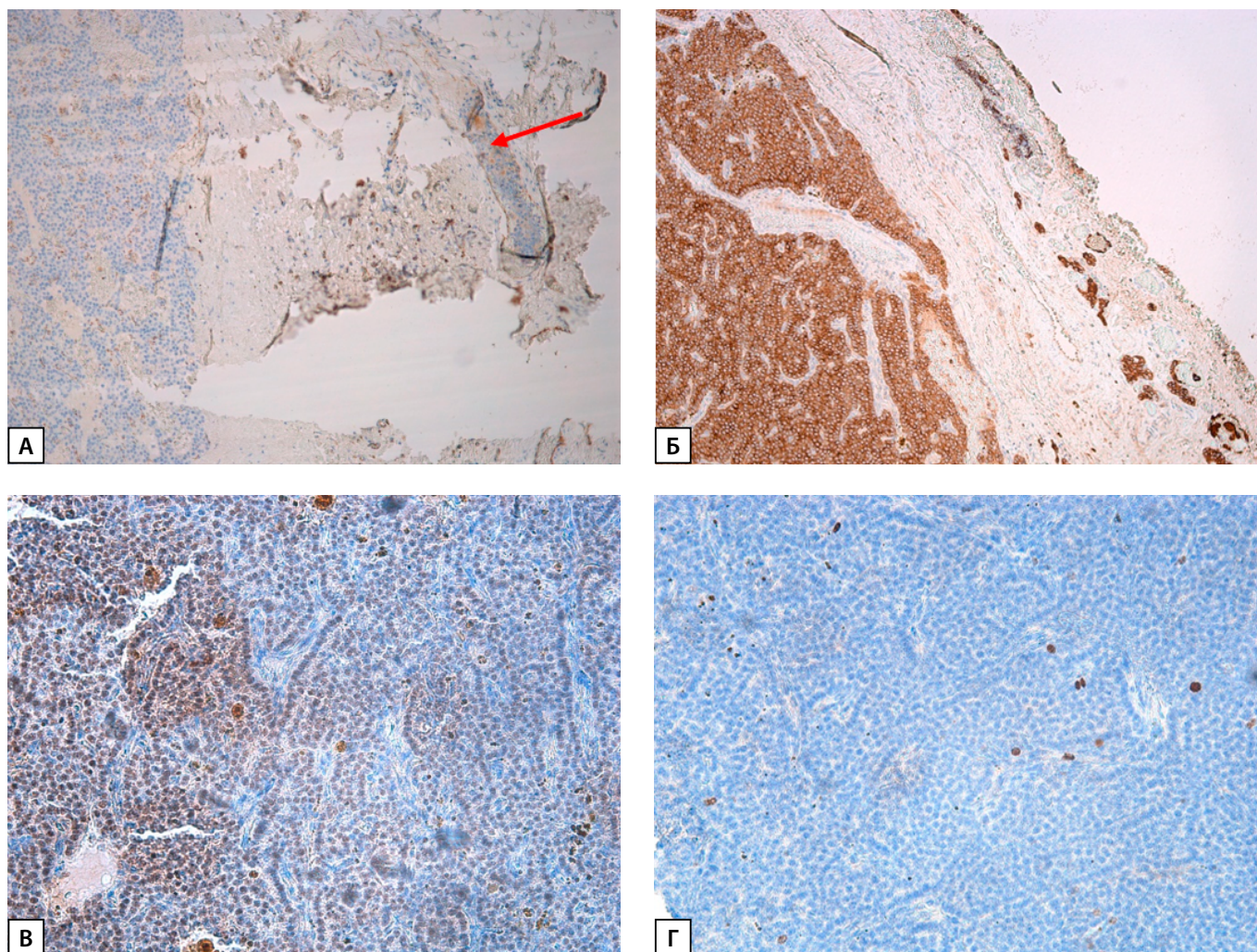


Рисунок 5. Иммуногистохимическое исследование новообразования околощитовидной железы: А — исследование с эндотелиальным маркером CD31 (сосудистая инвазия указана стрелкой) ув. 100; Б — диффузная экспрессия паратгормона. ув. 100; В — очаговая экспрессия парафибрина. ув.200; Г — ядра единичных опухолевых клеток позитивны в реакции к маркеру пролиферативной активности Ki67 ув. 200.

В ходе динамического обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в декабре 2021 г. и в апреле 2022 г. данных за рецидив новообразования (карциномы) ОЩЖ по данным УЗИ не получено (эхографические признаки и объем правостороннего многоузлового зоба, без динамики (EU-TIRADS 3)). Клинически состояние пациентки значительно улучшилось: меньше слабость, боли в грудном и поясничном отделе позвоночника, нет тошноты, улучшился аппетит, прибавила массу тела на 6 кг, расширилась повседневная активность. Тем не менее в декабре 2021 г. сохранялось повышение ПТГ до 220,7 пг/мл при нормокальциемии (кальций, скорректированный на альбумин — 2,27 ммоль/л, кальций ионизированный 1,09 ммоль/л (1,03–1,29)), фосфор 1,08 ммоль/л (0,74–1,52), на фоне приема 2 мкг альфакальцидола, 3000 мг кальция карбоната в сутки. Эти показатели при хорошем самочувствии пациентки, отсутствии прогрессирования ХБП и нефролитиаза свидетельствовали о вторичном повышении ПТГ в ответ на сниженную СКФ, тенденцию к гипокальциемии и низкий уровень 25(ОН)D, без рецидива опухоли ОЩЖ. При обследовании в апреле 2022 г. сохранялся ВГПТ (ПТГ 286,6 пг/мл) при уровне кальция, скорректированного на альбумин, по нижней границе референсного интервала — 2,17 ммоль/л, нормальном уровне фосфора 0,75 ммоль/л (0,74–1,52).

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в январе 2023 г. состояние пациентки стабильно удовлетворительное, СКФ — без значительной динамики, в пределах ХБП С4. Через 18 мес после операции сохраняется высокий уровень ПТГ (333,7 пг/мл) при нормальных показателях кальция, фосфора, щелочной фосфатазы. По данным рентгеновской денситометрии при сравнении с результатами 2021 г. с положительной динамикой в позвоночнике (+6,5%), лучевой кости (+12,8%), бедренной кости (+16,0%) на фоне проводимой антиостеопоротической терапии деносумабом. При проведении МРТ позвоночника в январе 2023 г. дополнительно выявлены компрессионные переломы, ранее не диагностированные при рентгенографии: Th7 (до 43,2 % потери массы), Th6 (до 35,7%), Th8 (до 36,7%), Th9 (до 30,9%), Th10 (до 28,3%), Th11 (до 33%), Th 5 (до 6%), Th3 (до 20,6%), Th5 (до 23,0%), Th12 (до 20,5%). Принимая во внимание наличие компрессионных переломов, значительную положительную динамику МПК, рекомендовано продолжить антирезорбтивную терапию деносумабом, препаратами витамина D.

Для исключения рецидива ПГПТ выполнено УЗИ ЩЖ и ОЩЖ: в правой доле ЩЖ в в/3- в н/3 (на задней поверхности) — образование размерами: 1,7х1,2х0,8 см, без четкой капсулы, средней эхогенности, с мелкими жид-

костными зонами; в перешейке образование размерами: 1,9x1,5x1,2 см, с четкими контурами, смешанной структуры. Проведена пункционная биопсия образования в области перешейка ЩЖ — смыв на ПТГ — 8,38 пг/мл, что не подтвердило принадлежность данного образования ткани ОЩЖ. По результатам цитологического исследования — в соответствии с критериями классификационной системы Bethesda: доброкачественное образование, диагностическая категория II.

Данные сцинтиграфии от января 2023: на раннем и отсроченном снимках отмечается повышенное накопление РФП в проекции правой доли щитовидной железы и перешейка. При ОФЭКТ-КТ без контрастирования (поздняя фаза). В местах типичного расположения ОЩЖ, других областях шеи и верхнего средостения патологического очагового накопления радиондикатора не выявлено. В правой доле ЩЖ и перешейке визуализируются узловые образования. Обращает внимание более интенсивное накопление РФП в узловом образовании нижней трети правой доли ЩЖ. Заключение: узел правой доли щитовидной железы, накапливающий ^{99m}Tc -технетрил. В других областях зоны исследования патологического очагового накопления РФП не выявлено.

Динамика показателей костного метаболизма и гормонов отражена в таблице 2.

После гемитиреоидэктомии функция ЩЖ осталась сохранной — уровень ТТГ 1,22 мМЕ/л, Т4 св. 10,89 пмоль/л, таким образом, ранее наблюдавшиеся признаки субклинического тиреотоксикоза, вероятно, можно расценивать как проявления автономной активности конгломерата узлов левой доли щитовидной железы. Эутиреоидное состояние сохранялось как через 3, через 18 мес после гемитиреоидэктомии.

Фильтрационная функция почек за время наблюдения сохраняется относительно стабильной, в рамках ХБП С4. По данным УЗИ почек наблюдаются микролиты, кисты и расширение ЧЛС обеих почек. Учитывая очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, пациентка неоднократно консультирована нефрологом и кардиологом, проводилась коррекция антигипертензивной, противоаритмической, гипоурикемической и гиполипидемической терапии, даны диетические рекомендации.

Планируется дальнейшее динамическое наблюдение пациентки, принимая во внимание верифицированную, по результатам окончательной гистологии, карциному ОЩЖ, с выраженными поражениями органов мишеней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай, в первую очередь, иллюстрирует важность своевременной диагностики и назначения эффективного лечения ПГПТ во избежание развития множественных тяжелых осложнений. У пациентки С. повышение ПТГ в сочетании с гиперкальциемией впервые было выявлено уже на стадии ХБП С4, что позволяет предположить прогрессирование ХБП на фоне длительно нераспознанного течения ПГПТ. В американском исследовании с участием 9485 человек у 35% пациентов на момент установления биохимического диагноза «первичный гиперпаратиреоз» наблюдались поражения органов-мишеней — остеопороз (24%), нефролитиаз (10%), гиперкальциурия (5%), через 5 лет

после установления диагноза — уже у 62% нефролитиаза [7]. Вместе с тем, в анамнезе имеются и другие факторы, способные привести к развитию ХБП, такие как длительно некомпенсированная гипертоническая болезнь, гиперурикемия, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей. Обращает на себя внимание и тот факт, что состояние пациентки длительно ошибочно расценивалось как минеральные и костные нарушения при ХБП, в течение нескольких лет проводилось консервативное лечение цинакальцетом (цинакальцет применяется как для лечения ВГПТ у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, так и для снижения выраженности гиперкальциемии у взрослых пациентов с карциномой паращитовидных желез или ПГПТ, при котором показана паратиреоидэктомия по результатам оценки концентрации кальция в сыворотке крови (согласно соответствующим рекомендациям по лечению), но ее выполнение не оправдано клинически или противопоказано), хотя уровень ПТГ стабильно многократно превышал референсные значения в сочетании со значительной гиперкальциемией и прогрессированием костных нарушений.

Безусловно, значительную сложность представляла и топическая диагностика образования ОЩЖ в составе конгломерата с узловыми образованиями ЩЖ, и здесь видна значимость современной радионуклидной диагностики в случаях сочетания патологии ЩЖ и ОЩЖ. Согласно данным исследования с участием 186 пациентов, фактором, положительно ассоциированным со степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ при ПГПТ, является объем образований ОЩЖ, при этом при объеме ОЩЖ $<0,215 \text{ см}^3$, (что соответствует линейному размеру образований ОЩЖ $\leq 5 \text{ мм}$), вероятность низкого или отсутствия накопления составляет 80% [9].

Хирургическое лечение являлось методом выбора, учитывая высокую вероятность злокачественного характера новообразования, низкую эффективность консервативной терапии Цинакальцетом в отношении контроля гиперкальциемии, наличие осложнений ПГПТ (ХБП, остеопороз), что одновременно представляло собой сложности при периоперационном ведении.

Трудности морфологической диагностики новообразований околощитовидной железы сопряжены с тщательным поиском доказательств инвазивного роста опухоли. Полагают, что признаки периневрального роста и прорастание в сосуды, скелетные мышцы или ткань щитовидной железы могут быть убедительными признаками злокачественности при первоначальном подозрении на инвазивный рост лишь в прилежащую соединительную ткань (последний не является доказательным в оценке злокачественности) [10]. В представленном случае удалось обнаружить наличие опухолевых структур в просвете кровеносного сосуда лишь в одном из серийных гистологических срезов при использовании иммуногистохимического окрашивания с маркером эндотелиальных клеток CD31. В литературе представлены свидетельства целесообразности иммуноокрашивания с антителами к парафибрину для дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей и карциномы околощитовидной железы. В представленном случае очаговое отсутствие ядерной экспрессии CDC73 (парафибрин) может свидетельствовать о злокачественности

опухолевого процесса. Однако точность иммуногистохимической оценки злокачественного потенциала опухолей околощитовидной железы, основанная на результате реакции с антителами к парафиброину, равно как к маркеру пролиферативной активности Ki-67 не может быть признана абсолютной [11,12]

Длительно недиагностированная гиперпродукция ПТГ с резким прекращением стимуляции остеокластов в послеоперационном периоде привела к тяжелой, быстро развившейся гипокальциемии, потребовавшей назначения препаратов кальция и альфакальцидола в значительных дозах. Развитие гипокальциемии у пациентов с ПГПТ и наличием паратиреоидной остеодистрофии после успешно проведенной паратиреоидэктомии получило название синдром «голодных костей» [13]. Этот синдром выявляется у приблизительно 13% прооперированных пациентов с ПГПТ [14], у 25–90% пациентов с рентгенологическими признаками костной формы ПГПТ и только у 0–6% пациентов без признаков поражения скелета [14], при этом гипокальциемия может наблюдаться до 9 мес после операции [8].

У пациентки было выявлено несколько факторов, являющихся предикторами развития выраженной послеоперационной гипокальциемии. В ретроспективном исследовании, в ходе которого проанализированы данные 94 пациентов, прооперированных по поводу ПГПТ, было показано, что более продолжительные хирургические вмешательства (длительность операции $73,9 \pm 41,7$ против $102,4 \pm 44,8$ минут; $p=0,001$) и большая масса удаленных ОЩЖ ($0,6$ ($0,3$ – $8,0$) против $0,8$ ($0,15$ – $14,0$) г; $p=0,041$) являлись факторами риска развития синдрома «голодных костей». Также чаще этот синдром возникал при высоких значениях ПТГ: $15,3$ ($6,1$ – $63,7$) против $22,4$ ($9,2$ – $47,8$) пмоль/л; $p=0,003$, а уровень ПТГ выше 45 пмоль/л ($424,35$ пг/мл) определял более чем 90% риск развития синдрома голодных костей [14]. В наблюдательном исследовании с участием 82 пациентов с ПГПТ «синдром голодных костей» развивался чаще среди пациентов старше 68 лет, с размерами образований более $1,7$ см и при выполнении одновременно с паратиреоидэктомией вмешательств на щитовидной железе [15]. В исследованиях с участием пациентов, прооперированных по поводу ВГПТ на фоне ХБП, более высокий уровень иПТГ и щелочной фосфатазы, более низкий предоперационный уровень альбумин-скорректированного кальция и масса удаленных ОЩЖ также выделены как независимые факторы риска «синдрома голодных костей» [16, 17].

В ходе предоперационной подготовки у пациентки выявлена и скорректирована гипомagnesемия до $0,64$ ммоль/л (в ходе ретроспективного анализа у пациентов с ПГПТ и гипомagnesемией чаще встречались остеопороз, анемия и гиперкальциемический криз [8]). Дефицит магния снижает секрецию ПТГ и повышает резистентность к ПТГ костей и почек, что может свидетельствовать о заниженных результатах ПТГ [19]. По литературным данным, дефицит магния ассоциирован с нарушением синтеза витамина D и минерализацией костной ткани, что является самостоятельным фактором риска развития гипокальциемии [20].

Несмотря на запоздалое назначение антиостеопоротической терапии ввиду клинической инертности

на амбулаторном этапе, в послеоперационном периоде удалось достичь значительного улучшения показателей МПК за весьма небольшой период времени — 6 мес, затем прирост МПК продолжался и к 18 мес после операции на фоне терапии деносумабом. Антирезорбтивная терапия деносумабом выбрана ввиду наличия компрессионных переломов, ХБП как лимитирующего фактора, а также ввиду необходимости дополнительной коррекции гиперкальциемии до операции [6, 21]. Рекомендовано продолжить терапию при условии регулярного лабораторного контроля, принимая во внимание высокий риск развития гипокальциемии при наличии ВГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен клинический случай интратиреоидной аденокарциномы ОЩЖ в сочетании с многоузловым зобом, ПГПТ тяжелого течения, костно-висцеральной формы, впервые диагностированного на фоне уже развившейся ХБП С4 и тяжелого остеопороза с множественными компрессионными переломами позвоночника у женщины в постменопаузе. Описаны трудности топической диагностики интратиреоидной карциномы ОЩЖ, имеющиеся показатели-предикторы злокачественности образования (гиперкальциемия выше 3 ммоль/л, крайне высокий уровень ПТГ более 10 норм, большие размеры удаленной опухоли ОЩЖ — более 3 см), особенности протекания послеоперационного периода и факторы риска развития гипокальциемии — синдрома «голодных костей», подбор терапии минеральных нарушений и достигнутая значительная положительная динамика МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра при отсутствии новых переломов и рецидива карциномы.

Этот случай является свидетельством того, что у пациентов с ХБП на додиализной стадии и высоким уровнем ПТГ в сочетании с гиперкальциемией необходимо исключать первичный/третичный гиперпаратиреоз. Тяжелое течение ПГПТ может свидетельствовать о наличии карциномы ОЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Аналитическая работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования. Лабораторные и инструментальные исследования проведены в рамках госпитализаций в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» за счет средств фонда ОМС.

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

Участие авторов. Каждый автор удовлетворяет всем четырем международным критериям авторства в проведении исследования и подготовки статьи.

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.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме. Сканированное изображение подписанного информированного согласия направлено в редакцию в виде отдельного файла вместе с рукописью и другими сопровождающими документами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33-R63. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1044>
2. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Слащук К. Ю. и др. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №1. — С. 55-63. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Slashchuk KU, et al. Atypical parathyroid adenoma with clinically aggressive course of hyperparathyroidism: clinical case report. *Endocrine Surgery*. 2018;12(1):55-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9587>
3. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000198019.53606.2b>
4. Ким И.В., Кузнецов Н.С., Кузнецов С.Н. Рак околощитовидных желез // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2011. — Т. 7. — №3. — С. 22-29. [Kim IV, Kusnezov NS, Kusnezov SN. Parathyroid carcinoma. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(3):22-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117322-29>
5. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, et al. Management of hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(12):2663-2677. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4716>
6. Рожинская Л. Я., Гронская С. А., Мамедова Е.О. и др. Эффективность деносуема при остеопорозе различной этиологии в реальной клинической практике // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 23. — №2. — С. 136. [Rozhinskaya LY, Gronskaya SA, Mamedova EO, Belaya ZE. Effectiveness of denosumab in osteoporosis of various etiologies in real clinical practice. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):136. (In Russ.)].
7. Assadipour Y, Zhou H, Kuo EJ, et al. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.088>
8. Na D, Tao G, Shu-Ying L, et al. Association between hypomagnesemia and severity of primary hyperparathyroidism: a retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):170. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00838-y>
9. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., и др. Факторы, ассоциированные со степенью накопления 99mTc-МИБИ при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ в опухолях околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе // *Современная онкология*. — 2022. — Т. 24. — №1. — С. 98-105. [Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rummyantsev PO, et al. Factors associated with the degree of 99mTc-MIBI accumulation in parathyroid glands neoplasms during planar scintigraphy and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Mod Oncol*. 2022;24(1):97-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201252>
10. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
11. Kameyama K, DeLellis RA, Lloyd RV, et al. Parathyroid carcinomas: can clinical outcomes for parathyroid carcinomas be determined by histologic evaluation alone? *Endocr Pathol*. 2002;13(2):135-139. doi: <https://doi.org/10.1385/ep:13:2:135>
12. Tan MH, Morrison C, Wang P, et al. Loss of parafibrin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(19):6629-6637. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0493>
13. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):553-561. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003381>
14. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta Med Lit*. 2018;25(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i1.3703>
15. Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moraleda Deleito J, et al. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2020;67(5):310-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2020.06.008>
16. Wang M, Chen B, Zou X, et al. A nomogram to predict hungry bone syndrome after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Surg Res*. 2020;255(5):33-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.05.036>
17. Kritmetapak K, Kongpetch S, Chotmongkol W, et al. Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail*. 2020;42(1):1118-1126. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1841655>
18. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):R45-R53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
19. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis [published correction appears in *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(10):1886-1887]. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-1272. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>
20. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Хронический гипопаратиреоз у взрослых: клиническая картина, диагностика, лечение, динамический контроль // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №4. — С. 74-82. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Chronic hypoparathyroidism in adults: clinical features, diagnosis, management and treatment. *Obesity and metabolism*. 2019;15(4):74-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9699>
21. Рожинская Л.Я., Мамедова Е.О., Луценко А.С., и др. Применение деносуема при различных вариантах течения остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 58-62. [Rozhinskaya LY, Mamedova EO, Lutsenko AS, et al. Denosumab treatment in patients with different courses of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(2):58-62. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017258-62>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Аверкина Анастасия Алексеевна**, аспирант [Anastasia A. Averkina, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6294-7601>; Researcher ID: AAT-7307-2020; Scopus Author ID: 57217022014;
eLibrary SPIN: 2973-4891; e-mail: averkinaanastasia.a@gmail.com

Золотарева Радмила Алексеевна, аспирант [Radmila A. Zolotareva, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4898-4419>; e-mail: radmila.zolotareva@yandex.ru

Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>;

Scopus Author ID: 57223800114; eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; Scopus Author ID: 57193508279; eLibrary SPIN: 3564-7654;

e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [Alexander Yu. Abrosimov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; Scopus Author ID: 7005971091; eLibrary SPIN: 4089-9502;

Дегтярев Михаил Владимирович, [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; Scopus Author ID: 16506354000; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Scopus Author ID: 55121221200; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 13.03.2023. Одобрена к публикации: 10.05.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Аверкина А.А., Золотарева Р.А., Ким И.В., Бондаренко Е.В., Абросимов А.Ю., Дегтярев М.В., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Карцинома околощитовидной железы у пациентки с многоузловым зобом и хронической болезнью почек: трудности диагностики и лечения (наблюдение из практики) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13125>

TO CITE THIS ARTICLE:

Averkina AA, Zolotareva RA, Kim IV, Bondarenko EV, Abrosimov AYU, Degtyarev MV, Mamedova EO, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY. Parathyroid carcinoma case-report in a patient with multinodular goiter and chronic kidney disease: difficulties in diagnosis and treatment (observation from practice). *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(2):10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13125>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАХИДЕРМОПЕРИОСТОЗА С ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ТИПА



© Т.М. Фролова^{1*}, О.О. Голоунина², Е.О. Мамедова¹, Е.Е. Литвинова¹, Ж.Е. Белая¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пахидермопериостоз (первичная гипертрофическая остеоартропатия) — орфанное заболевание, к основным клиническим проявлениям которого относятся булабовидная деформация пальцев по типу «барабанных палочек», периостоз (невоспалительные изменения надкостницы) трубчатых костей, пахидермия лица (гипертрофия и гиперплазия всех слоев кожи). К настоящему времени известны два гена, ассоциированных с развитием пахидермопериостоза, — *HPGD* и *SLCO2A1*. Мутации в данных генах приводят к нарушению метаболизма простагландина E2. В статье приводится описание клинического случая пациентки с пахидермопериостозом, у которой при проведении молекулярно-генетического исследования выявлены две мутации в гене *HPGD*: в 1 (chr4-174522451-T-A, NM_000860.6:c.1A>T) и во 2 (chr4-174521985-AG-, NM_000860.6:c.175_176del) экзонах в компаунд-гетерозиготном состоянии, при этом мутация c.1A>T ранее была однократно описана, а выявленное биаллельное сочетание мутаций в гене *HPGD* ранее в литературе не встречалось. Представленный клинический случай пахидермопериостоза — второй из описываемых в российской популяции и первый с подтвержденными мутациями в гене *HPGD*. Статья расширяет знания об ассоциации между генотипом и фенотипом при пахидермопериостозе, что способствует более быстрой и правильной интерпретации генетической информации при проведении генетического консультирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пахидермопериостоз; первичная гипертрофическая остеоартропатия; простагландин E2; *SLCO2A1*; *HPGD*; клинический случай.

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF PACHYDERMOPERIOSTOSIS WITH A VERIFIED MUTATION IN THE EUROPEAN TYPE GENE

© Tatyana M. Frolova^{1*}, Olga O. Golounina², Elizaveta O. Mamedova¹, Elena E. Litvinova¹, Zhanna E. Belaya¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy) is an orphan disease, the main clinical manifestations of which include pin-shaped deformity of the fingers according to the type of «drumsticks», periostosis (non-inflammatory changes of the periosteum) of tubular bones, pachydermia of the face (hypertrophy and hyperplasia of all skin layers). Two genes associated with the development of pachydermoperiostosis are known — *HPGD* and *SLCO2A1*. Mutations in these genes lead to impaired prostaglandin E2 metabolism. This article describes a clinical case of a patient with pachydermoperiostosis, in which two mutations in the *HPGD* gene were detected during a molecular genetic study: in 1 exon (chr4-174522451-T-A, NM_000860.6:c.1A>T) and in 2 exon (chr4-174521985-AG-, NM_000860.6:c.175_176del) in compound-heterozygous state, while the c.1A>T mutation was previously described once, and the revealed biallelic combination of mutations in the *HPGD* gene was not previously found in the literature. This clinical case of pachydermoperiostosis is the second described in the Russian population, and the first with confirmed mutations in the *HPGD* gene. The article expands the knowledge about the correlation of genotype and phenotype in pachydermoperiostosis, which contributes to a faster and more correct interpretation of genetic information during genetic counseling.

KEYWORDS: pachydermoperiostosis; primary hypertrophic osteoarthropathy; prostaglandin E2; *SLCO2A1*; *HPGD*; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пахидермопериостоз, или первичная гипертрофическая остеоартропатия, — орфанное заболевание, к основным клиническим проявлениям которого относятся деформация дистальных фаланг по типу «барабанных палочек», невоспалительные изменения надкостницы трубчатых костей (периостоз), гипертрофия и гиперплазия всех слоев кожи лица (пахидермия) [1]. Распространенность заболевания неизвестна, однако, по данным иссле-

дования Jajic I. и соавт. [2], она составляет 0,16%. В 95–97% случаев гипертрофическая остеоартропатия развивается у пациентов с тяжелыми заболеваниями, такими как злокачественное новообразование, порок сердца, цирроз печени и др. [3, 4]. Таким образом, у любого пациента с подозрением на пахидермопериостоз первоначально следует исключить вторичные причины гипертрофической остеоартропатии. Согласно литературным данным, пахидермопериостоз в 7 раз чаще встречается у мужчин и, как правило, протекает тяжелее [5].



Первичная гипертрофическая остеоартропатия — гетерогенное заболевание. В 2008 г. Uppal S. и соавт. [4] определили, что гомозиготные мутации в гене *HPGD* (4q33-q34), кодирующем 15-гидроксипростагландиндегидрогеназу (15-PGDH), основной фермент деградации простагландинов, вызывают первичную гипертрофическую остеоартропатию 1 типа с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM 259100). В 2012 г. Zhang Z. и соавт. [6] выявили, что биаллельные мутации в гене *SLCO2A1*, кодирующем трансмембранный транспортер простагландинов (prostaglandin transporter, PGT), также приводят к развитию первичной гипертрофической остеоартропатии 2 типа с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM 614441). В более поздних исследованиях ученые доказали, что первичная гипертрофическая остеоартропатия, обусловленная моноаллельными патогенными мутациями в гене *SLCO2A1*, имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью (OMIM 167100) [7, 8]. В ходе вышеупомянутых ключевых исследований проиллюстрирован патогенез пахидермопериостоза: нарушение транспорта простагландина E2 (ПГЕ2) через плазматическую мембрану, опосредованного PGT, либо дефицит его цитоплазматического окисления, индуцированного 15-PGDH. Оба патогенных механизма приводят к повышению уровня циркулирующего ПГЕ2.

Комбинация клинических симптомов и степень их выраженности различны и могут варьировать. Touraine A. и соавт. в 1935 г. классифицировали пахидермопериостоз по фенотипу на несколько форм: полная форма с выраженным фенотипом, включающим периостоз и пахидермию; неполная форма с изолированным поражением костей и ограниченными изменениями кожи; форма изолированной пахидермии с минимальным или отсутствующим периостозом [9].

На сегодняшний день выделяют различные комбинации клинических симптомов, в том числе изолированное поражение дистальных фаланг (OMIM 119900) [10, 11]. Помимо триады главных симптомов, у пациентов нередко встречаются и другие проявления заболевания, такие как артриты (20–40%), гипергидроз (85%), повышенная жирность кожи (80%), себорея (50%), акроостеолит

(25%), гипертрофическая гастропатия, хроническая энтеропатия [11, 12].

Необходимо отметить, что имеются некоторые географические особенности распространенности пахидермопериостоза: мутации в гене *HPGD* чаще встречаются в европейской популяции, тогда как мутации в гене *SLCO2A1* — в азиатской [4, 6, 13]. Ранее на территории Российской Федерации зарегистрирован и описан всего один случай первичной гипертрофической остеоартропатии («азиатский вариант», первичная гипертрофическая остеоартропатия 2 типа) [14].

В данной статье представлен клинический случай пахидермопериостоза с подтвержденной мутацией в гене *HPGD* у пациентки, проживающей в Азиатской части России («европейский вариант», первичная гипертрофическая остеоартропатия 1 типа).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Х., 21 год, впервые обратилась в ГНЦ РФ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на боли в суставах, повышенную влажность стоп. Из анамнеза известно, что в неонатальном периоде пациентке проведена операция по закрытию Боталлова протока. В раннем детском возрасте манифестировала деформация пальцев рук и ногтевых пластин. Со временем присоединились жалобы на припухлость, ограничение подвижности и утреннюю скованность, преимущественно в симметричных суставах: коленных, голеностопных, лучезапястных. «Рассвет» клинической симптоматики пришелся на подростковый возраст, когда вышеперечисленные жалобы стали беспокоить практически ежедневно. Пациентка состояла на диспансерном учете у ортопеда и ревматолога, к назначаемой терапии наблюдалась резистентность, однако симптомы купировались приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В возрасте 14 лет пациентка госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства в связи с развившимся гемартрозом левого коленного сустава. Со временем наблюдалось некоторое смягчение клинической картины заболевания, частота приема НПВС заметно снизилась.



Рисунок 1. Внешний вид кистей рук пациентки Х.

Примечание. Изменение дистальных фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол».



Рисунок 2. Внешний вид стоп пациентки с пахидермопериостозом.

Таблица 1. Данные лабораторных исследований пациентки Х. при первичном обращении в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Значение	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л	2,34	2,15–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,07	1,03–1,29
Альбумин, г/л	40,6	35–50
Фосфор, ммоль/л	1,16	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	44	40–150
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	188,6	102–351
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	0,709	0,25–3,5
Остеокальцин, нг/мл	41,81	11–43
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,719	0,3–0,57
С-реактивный белок, мг/л	11	0,1–5
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	10	0–30
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	38	2–20

В возрасте 13 лет проведено молекулярно-генетическое исследование, идентифицированы два патогенных варианта в гене *HPGD*: в 1 (chr4-174522451-T-A, NM_000860.6:c.1A>T) и во 2 (chr4-174521985-AG-, NM_000860.6:c.175_176del) экзонах в компаунд-гетерозиготном состоянии, на основании чего установлен диагноз «пахидермопериостоз».

По данным объективного осмотра при поступлении обращало на себя внимание марфаноподобное

телосложение (высокий рост, длинные конечности, укрупненные ладони, стопы, удлинненные ключицы), варусная установка обоих коленных суставов, грубые черты лица, отмечалась булабовидная деформация концевых фаланг кистей и стоп, деформация ногтевых пластин в виде «часовых стекол», на коже стоп — незначительный гиперкератоз (рис. 1, 2). Однако признаков гипертрофии и гиперплазии кожи лица не наблюдалось.

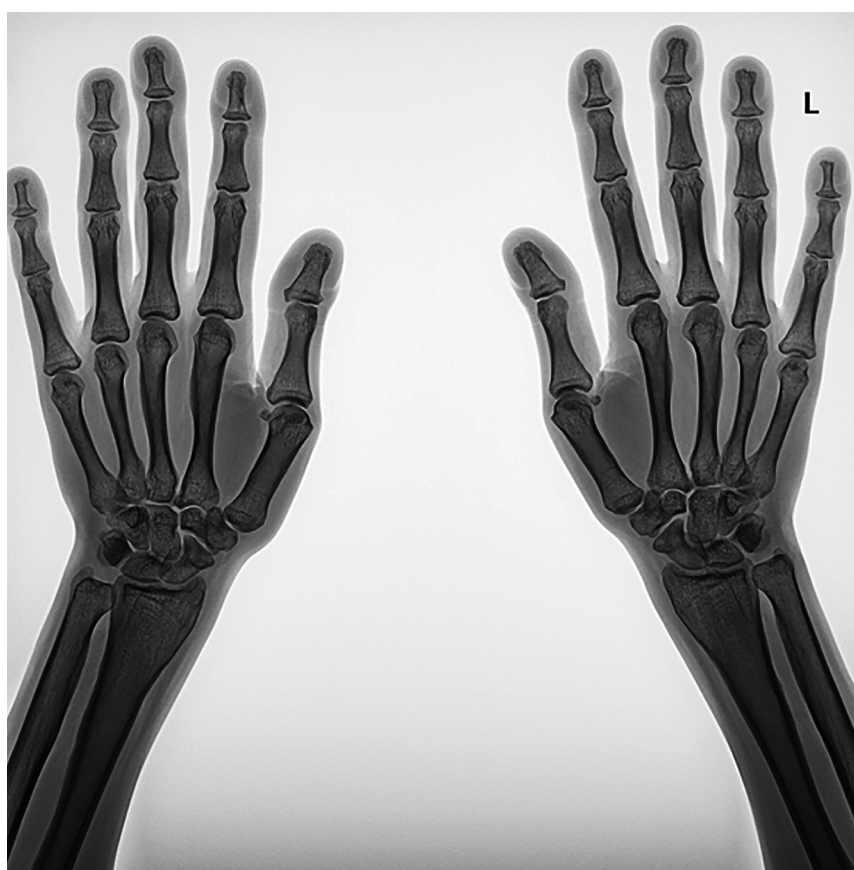


Рисунок 3. Рентгенография кистей рук пациентки Х.

Примечание. Гипертрофия эпифизов ногтевых фаланг, акроостеолит, гиперпериостоз диафизов пястных костей и костей предплечья.

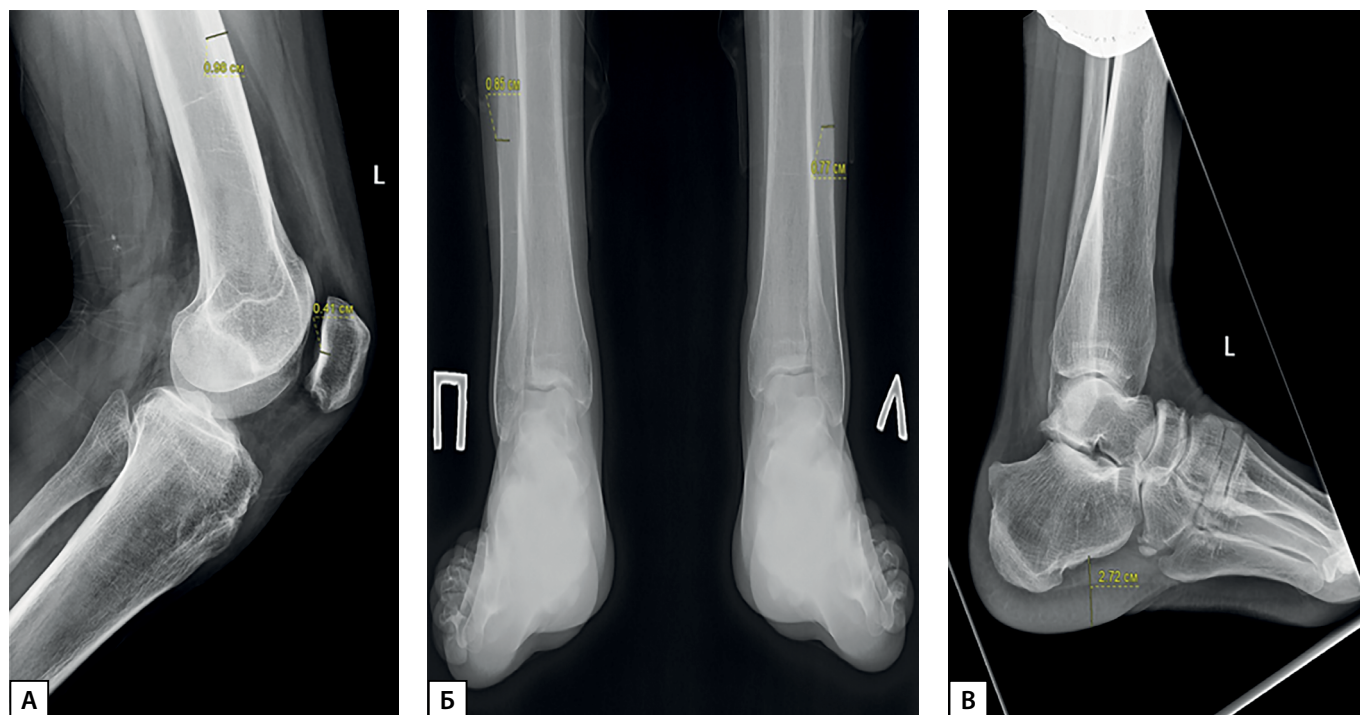


Рисунок 4. Рентгенография коленного и голеностопного суставов.

Примечание. А — рентгенография левого коленного сустава. Выраженный периостоз диафизов бедренных костей, средневыраженный периостоз диафизов большеберцовых костей, утолщение внутреннего кортикального слоя надколенника; Б — рентгенография голеностопных суставов (вид сзади); В — рентгенография голеностопного сустава (боковая проекция). Средневыраженный периостоз, повышение плотности кортикального слоя, гипертрофия пяточного бугра, утолщение мягких тканей стопы, гипертрофия задней малоберцовой мышцы, утолщение периоста в нижней трети диафиза малоберцовой кости.

При обследовании лабораторно определялись повышение скорости оседания эритроцитов до 38 мм/ч и С-реактивного белка до 11 мг/л, повышение маркера костной резорбции С-концевого телопептида коллагена 1 типа до 0,719 нг/мл, остальные результаты представлены в таблице 1. В связи с выраженным суставным синдромом, укрупнением конечностей, увеличением толщины мягких тканей стопы определен уровень инсулиноподобного ростового фактора 1, что позволило исключить акромегалию.

По данным рентгеновской остеоденситометрии с оценкой трабекулярного костного индекса показатели в пределах нормальных значений.

По результатам рентгенографии кистей рук отмечены гипертрофия эпифизов ногтевых фаланг, акроостеолит, гиперпериостоз диафизов пястных костей и костей предплечья (рис. 3). При проведении рентгенографии коленного сустава выявлены выраженный периостоз диафизов бедренных костей (толщина надкостницы 0,98 см), средневыраженный периостоз диафизов большеберцовых костей, утолщение внутреннего кортикального слоя надколенника до 0,41 см (рис. 4). По данным рентгенографии голеностопного сустава также отмечаются средневыраженный периостоз, повышение плотности кортикального слоя, гипертрофия пяточного бугра, повышение толщины мягких тканей стопы до 2,72 см слева, гипертрофия задней малоберцовой мышцы, утолщение периоста в нижней трети диафиза малоберцовой кости до 0,85 мм справа и до 0,77 мм слева (рис. 4).

Для уменьшения выраженности суставного синдрома пациентке рекомендован прием селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичную гипертрофическую остеоартропатию относительно легко диагностировать, если присутствует триада главных симптомов. Особенностью представленного нами клинического случая явилось наличие у пациентки изменений фаланг пальцев и ногтевых пластин, а также наличие периостоза и изолированного акроостеолита, однако отсутствовали клинические признаки пахидермии. Таким образом, доминирование ревматологических проявлений заболевания может обуславливать определенные трудности верификации диагноза, отмеченные также рядом других авторов [9, 15]. Несмотря на то что артралгия и артрит присутствуют у 20–40% пациентов с пахидермопериостозом, массивный суставной выпот с дисфункцией сустава встречается редко [12, 16, 17]. Таким образом, наличие в анамнезе гемартроза является еще одной особенностью представленного нами клинического случая и непосредственно вносит свой вклад в тяжесть течения заболевания.

Артралгия при первичной гипертрофической остеоартропатии, как и при ювенильном идиопатическом артрите, имеет преимущественно симметричный характер, что повышает риск неверной установки диагноза [17]. В случае серонегативного артрита, резистентного к терапии базисными противоревматическими препаратами, необходимо исключать гипертрофическую остеоартропатию. НПВС, блокирующие синтез ПГЕ₂, в данном случае являются патогенетической терапией. Предпочтение следует отдавать селективным блокаторам ЦОГ-2

в связи с высоким риском побочных эффектов неселективных блокаторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [18]. Так, у пациентки Х. на фоне бесконтрольного применения неселективных НПВС манифестировали острые язвы желудка. Гастро- и энтеропатии при пахидермопериостозе встречаются, однако в большей степени характерны для пациентов с мутацией в гене *SLCO2A1* [7, 19, 20]. Согласно недавнему исследованию, у пациентов женского пола с аутосомно-рецессивной мутацией в гене *SLCO2A1* хроническая энтеропатия может развиваться изолированно, без сопутствующей клинической картины пахидермопериостоза [19].

В связи со схожей клинической картиной (выраженный суставной синдром, укрупнение конечностей), а также увеличением толщины мягких тканей стопы по данным рентгенографии дифференциальную диагностику также целесообразно проводить с акромегалией [21].

На сегодняшний день доказано, что клинические проявления заболевания зависят от степени повышения, а также от выраженности плейотропных эффектов ПГЕ2 в различных тканях. Стабильно повышенный уровень ПГЕ2 ассоциирован с вазодилатацией в дистальных отделах конечностей, способствуя их булавовидной деформации [12, 22]. При чрезмерной стимуляции рецепторов ПГЕ2 (EP4) в костной ткани со временем развиваются периостоз и акроостеолит: за счет повышения активности симпатической нервной системы активируются пролиферация и дифференцировка остеобластов и косвенно, через стимуляцию RANKL в остеобластных клетках, стимулируется дифференцировка остеокластов [8, 23].

По данным некоторых исследований, терапия бисфосфонатами (золедроновой кислотой, памидроновой кислотой) может быть эффективна как при первичной, так и при вторичной гипертрофической остеоартропатии [24–26]. Помимо ингибирования резорбции костной ткани остеокластами бисфосфонаты обладают противовоспалительным действием, а также снижают уровень фактора роста эндотелия сосудов [27]. Кроме того, бисфосфонаты продемонстрировали многообещающие результаты у пациентов с ревматологическими проявлениями первичной гипертрофической остеоартропатии, а также при болях в костях в случае ревматоидного артрита, спондилоартрита [28]. Однако в связи с изолированным акроостеолитом, нормальными показателями минеральной плотности костной ткани, прямых показаний к назначению бисфосфонатов нашей пациентке на данный момент нет, рекомендовано наблюдение в динамике.

С целью определения ассоциации между генотипом и фенотипом, а также оценки эпидемиологических особенностей проанализирована база Medline. Вариант c.175_176delCT является мутацией горячей точки и приводит к сдвигу рамки считывания. По данным исследований, это самая распространенная мутация *HPGD* в семьях европеоидов, всего описано около 10 семей [4, 22, 29, 30]. Клинические проявления варьируют от полной формы пахидермопериостоза до изолированного поражения дистальных фаланг. Патогенный вариант NM_000860.6:c.1A>T описан в одной семье: у троих детей, рожденных в близкородственном браке (геогра-

фический регион — Турция). Данная мутация приводит к потере стартового кодона [31].

Таким образом, у нашей пациентки, проживающей в азиатской части России, по результатам генетического исследования выявлены патогенные варианты, характерные для европейской популяции пациентов с пахидермопериостозом. Генетическое исследование родителем пациентки не проводилось.

Согласно данным литературы, существует ассоциация между генотипом и фенотипом. В случае мутации в гене *HPGD* заболевание чаще манифестирует в раннем детском возрасте. В неонатальном периоде могут наблюдаться врожденный порок сердца (открытый артериальный проток), позднее закрытие родничков [4, 32]. С течением времени, через 5–20 лет после манифестации, при мутациях в гене *HPGD* состояние пациентов нередко улучшается. Подобные особенности течения заболевания полностью коррелируют с представленным нами клиническим случаем.

В отличие от первичной гипертрофической остеоартропатии 1 типа с аутосомно-рецессивным типом наследования при мутациях в гене *SLCO2A1* первые клинические признаки пахидермопериостоза манифестируют в подростковом или даже во взрослом возрасте, однако прогноз течения заболевания хуже [14]. В большинстве случаев со временем стабилизации состояния не наблюдается и тяжесть пахидермии и артрита становится выраженной [14]. В упомянутом выше исследовании Xu Y. и соавт. [8] показано, что при пахидермопериостозе с аутосомно-доминантным типом наследования в случае моноаллельной мутации в гене *SLCO2A1* клиническая картина заболевания менее тяжелая, чем при первичной гипертрофической остеоартропатии 2 типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика пахидермопериостоза в большинстве случаев основывается на триаде клинических симптомов (пахидермия, периостоз, симптом «барабанных палочек») и исключении причин вторичной гипертрофической остеоартропатии. Однако диагноз следует заподозрить при наличии хотя бы одного классического критерия и направить пациента на прохождение генетического исследования. Результаты настоящей статьи расширяют знания об ассоциации между генотипом и фенотипом при пахидермопериостозе, что способствует более быстрой и правильной интерпретации генетической информации при проведении генетического консультирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала 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 содержанием настоящей статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet*. 2005;68(6):477-486. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00533.x>
- Jajic I, Jajic Z. Prevalence of primary hypertrophic osteoarthropathy in selected population. *Clin Ex Rheum*. 1992;(10):73
- Lee S, Park SY, Kwon HJ, et al. Identification of the mutations in the prostaglandin transporter gene, SLCO2A1 and clinical characterization in Korean patients with pachydermoperiostosis. *J Korean Med Sci*. 2016;31(5):735-742. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.5.735>
- Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*. 2008;40(6):789-793. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.153>
- Abdullah NRA, Jason WLC, Nasruddin AB. Pachydermoperiostosis: a rare mimicker of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2017;2017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0029>
- Zhang Z, Xia W, He J, et al. Exome sequencing identifies SLCO2A1 mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):125-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.019>
- Zhang Z, He JW, Fu WZ, et al. Mutations in the SLCO2A1 gene and primary hypertrophic osteoarthropathy: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):923-933. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3568>
- Xu Y, Zhang Z, Yue H, et al. Monoallelic mutations in SLCO2A1 cause autosomal dominant primary hypertrophic osteoarthropathy. *J Bone Miner Res*. 2021;36(8):1459-1468. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4310>
- Sinha GP, Curtis P, Haigh D, et al. Pachydermoperiostosis in childhood. *Br J Rheumatol*. 1997;36(11):1224-1227. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.11.1224>
- Tariq M, Azeem Z, Ali G, et al. Mutation in the HPGD gene encoding NAD+ dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase underlies isolated congenital nail clubbing (ICNC). *J Med Genet*. 2009;46(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.061234>
- Umair M, Bilal M, Shah K, et al. Homozygous missense variant in the Solute Carrier Organic Anion Transporter 2A1 (SLCO2A1) gene underlies isolated nail clubbing. *Genes (Basel)*. 2023;14(2):430. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14020430>
- González LA, Quintero-González DC, Vanegas-García AL. Digital clubbing, joint pain, and skin changes in a young man: primary hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2022;41(10):3253-3255. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06244-6>
- Latos-Bielenska A, Marik I, Kuklik M, et al. Pachydermoperiostosis—critical analysis with report of five unusual cases. *Eur J Pediatr*. 2007;166(12):1237-1243. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0407-6>
- Фурсенко В.А., Гребенникова Т.А., Никитин А.Г., Белая Ж.Е. Пахидермопериостоз: особенности диагностики на примере клинического случая // Остеопороз и остеопатии. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 52-57. [Fursenko VA, Grebennikova TA, Nikitin AG, Belaya ZE. Pachydermoperiostosis: a case report. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(2):52-57. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9354>
- Wójtowicz J, Kołodziejczyk B, Gazda A, Gietka P. Primary hypertrophic osteoarthropathy - a rare cause of pain and arthritis in children. Description of 5 cases. *Cent Eur J Immunol*. 2022;47(3):280-287. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2022.120171>
- Cooper RG, Freemont AJ, Riley M, et al. Bone abnormalities and severe arthritis in pachydermoperiostosis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(3):416-419. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.51.3.416>
- Ibba S, Piga M, Congia M, et al. Pachydermoperiostosis as a cause of massive joint effusion with polyarticular involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis: A case report. *Joint Bone Spine*. 2016;83(1):113-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.03.001>
- Yuan L, Liao R, Lin Y, et al. Safety and efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition for treatment of primary hypertrophic osteoarthropathy: A single-arm intervention trial. *J Orthop Transl*. 2019;(18):109-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.10.001>
- Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, et al. Chronic Enteropathy Associated with SLCO2A1 with Pachydermoperiostosis. *Intern Med*. 2020;59(24):3147-3154. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4756-20>
- Wang Q, Li YH, Lin GL, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy related gastrointestinal complication has distinctive clinical and pathological characteristics: two cases report and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):297. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1264-5>
- Marques P, Korbonits M. Approach to the patient with pseudoacromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1767-1788. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab789>
- Diggle CP, Carr IM, Zitt E, et al. Common and recurrent HPGD mutations in Caucasian individuals with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1056-1062. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq048>
- Chen H, Hu B, Lv X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):181. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08097-7>
- Jagdish RK. Bisphosphonates use in a Case of Pachydermoperiostosis. *Austin J Orthop Rheumatol*. 2017;4(1):1046. doi: <https://doi.org/10.26420/austinjorthopaderheumatol.2017.1046>
- Jagdish RK, Bhatnagar MK, Malhotra A, Aggarwal R, Shailly. Bisphosphonates use in Pachydermoperiostosis. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(9):87-90
- Sonthalia N, Mukherjee K, Saha A, Talukdar A. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy in the case of pulmonary metastasis secondary-to-nasopharyngeal carcinoma with zoledronic acid: an enlightening experience. *Case Reports*. 2012;2012(1):bcr2012006759-bcr2012006759. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006759>
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике // Consilium Medicum. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 66-73. [Golounina OO, Belaya ZE. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66-73. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200102>
- Karunasree N, Narasimha R. Management of Pachydermoperiostosis with Bisphosphonates, Isotretinoin and Colchicine-A Case Report. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2015;(5):18-23.
- Seifert W, Beninde J, Hoffmann K, et al. HPGD mutations cause cranioosteoarthropathy but not autosomal dominant digital clubbing. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(12):1570-1576. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.104>
- Tüysüz B, Yılmaz S, Kasapçopur Ö, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy caused by homozygous deletion in HPGD gene in a family: changing clinical and radiological findings with long-term follow-up. *Rheumatol Int*. 2014;34(11):1539-1544. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3037-8>
- Yüksel-Konuk B, Sirmacı A, Ayten GE, et al. Homozygous mutations in the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene in patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Rheumatol Int*. 2009;30(1):39-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0895-6>
- Radhakrishnan P, Jacob P, Nayak SS, et al. Digital clubbing as the predominant manifestation of hypertrophic osteoarthropathy caused by pathogenic variants in HPGD in three Indian families. *Clin Dysmorphol*. 2020;29(3):123-126. doi: <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000324>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фролова Татьяна Михайловна**, клинический ординатор [Tatyana M. Frolova, MD, resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-1224>; e-mail: frolova.tatiana@mail.ru

Голоунина Ольга Олеговна, студент [Olga O. Golounina, Student, Medical faculty]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

Литвинова Елена Евгеньевна [Elena E. Litvinova, MD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4830-0152>; e-mail litvinova.elena@endocrincentr.ru

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

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 11.04.2023. Одобрена к публикации: 18.07.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фролова Т.М., Голоунина О.О., Мамедова Е.О., Литвинова Е.Е., Белая Ж.Е. Особенности течения пахидермопериостоза с верифицированной мутацией в гене европейского типа // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 21-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13136>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frolova TM, Golounina OO, Mamedova EO, Litvinova EE, Belaya ZhE. Features of the clinical course of pachydermoperiostosis with a verified mutation in the european type gene. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(2):21-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13136>

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ТЯЖЕЛОМ СКОЛИОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА



© Т.Т. Цориев*, И.А. Скрипникова, О.В. Косматова, М.А. Колчина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

У пациентки с ранней хирургической менопаузой и тяжелым S-образным сколиозом по месту жительства был выявлен остеопороз и назначено лечение бисфосфонатом — золедроновой кислотой. Несмотря на деформацию позвоночника и грудной клетки, пациентка не предъявляла жалоб до последнего времени и вела активный образ жизни. При проведении рентгеновской денситометрии в ФГБУ «НМИЦ ТПМ», в частности при исследовании поясничного отдела позвоночника, возникли затруднения с укладкой пациентки для корректного сканирования области интереса и, как следствие, получением информации об истинном состоянии трабекулярной костной ткани. Минеральная плотность кости (МПК) в проксимальном отделе бедра соответствовала остеопении. Дополнительные лабораторные и инструментальные параметры: биохимические маркеры костного ремоделирования — остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена 1 типа; трабекулярный костный индекс (TBS) — также не позволили уточнить риск переломов и сделать однозначный вывод о необходимости продолжения антирезорбтивной терапии. Принимая во внимание низкие значения МПК позвоночника (Т-критерий $-4,8$ SD) и возможность развития компрессионных переломов позвонков в результате минимальной травмы с дальнейшей деформацией грудной клетки и недостаточностью жизненно важных органов, было принято решение продолжить лечение золедроновой кислотой. Дальнейшая терапевтическая тактика будет определена после очередного планового обследования через 1 год.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; сколиоз; рентгеновская денситометрия; антирезорбтивные препараты.

THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSING AND DETERMINING THE TACTICS OF TREATING OSTEOPOROSIS IN SEVERE SPINAL SCOLIOSIS CASE

© Timur T. Tsoriev*, Irina A. Skripnikova, Ol'ga V. Kosmatova, Maria A. Kolchina

Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

A female patient with early surgical menopause and severe S-shaped scoliosis was diagnosed with osteoporosis at the place of residence and treated with a bisphosphonate (zoledronic acid). Despite the deformity of the spine and chest, the patient had no complaints until recently and led an active lifestyle. During X-ray densitometry at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, in particular when examining the lumbar spine, there were difficulties with positioning the patient for correct scanning of the area of interest and, as a result, obtaining information about the true state of trabecular bone tissue. Bone mineral density (BMD) in the proximal femur was consistent with osteopenia. Additional laboratory and instrumental parameters, such as biochemical markers of bone remodelling (osteocalcin and C-terminal type 1 collagen telopeptide) and trabecular bone score (TBS), also did not allow to precise the risk of fractures and make an unambiguous conclusion about the necessity of continuing antiresorptive therapy. Given the low BMD values in lumbar spine (T-score -4.8 SD) and the possibility of developing vertebral compression fractures as a result of minimal trauma with further chest deformity progression and vital organs failure, it was decided to continue treatment with zoledronic acid. Further therapeutic tactics will be determined after the next scheduled examination in 1 year.

KEYWORDS: osteoporosis; (kypho)scoliosis; (X-ray) absorptiometry; bone density conservation agents (antiresorptive drugs).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сколиоз является распространенным заболеванием позвоночника, встречаясь в 7,2% случаев среди взрослого населения российской популяции [1]. Согласно данным разных авторов, частота сколиоза колеблется от 2 до 68% [2]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще начинается в раннем детстве, и распространенность его продолжает увеличиваться [1]. Прогрессирование сколиоза при отсутствии лечения наблюдается в 50% случаев. Как правило, большинство

пациентов со сколиозом (до 63%) становятся инвалидами, до 12% из них — в молодом возрасте. Первичная инвалидность с детского возраста вследствие диспластических явлений при сколиозе достигает 8–9% в общей структуре детской инвалидности. При тяжелом сколиозе (III–IV степень) средняя продолжительность жизни больных составляет 35–40 лет [3]. Ввиду довольно высокой частоты сколиоза необходимо учитывать не только клинические, но и социальные последствия заболевания: примерно 30% пациентов не работают ввиду физических ограничений; 76% женщин, имеющих выраженную (III–IV степени)



сколиотическую деформацию позвоночника, не вступают в брак и не способны к деторождению [4].

Подростковый идиопатический сколиоз (ПИС) чаще встречается у девочек по сравнению с мальчиками (в соотношении от 3–4:1 до 6–7:1, по данным разных авторов). Наиболее быстро заболевание прогрессирует в школьном возрасте, причем отмечается два пика: в начальных классах (от 7 до 10 лет) и в период полового созревания. Именно в эти возрастные периоды обычно и диагностируют сколиоз, и важнейшей задачей медицинских работников является своевременное назначение консервативного или, в тяжелых случаях, хирургического лечения для коррекции искривления позвоночника. Кроме того, чем раньше развивается сколиоз, тем более вероятно быстрое прогрессирование заболевания с тяжелыми осложнениями, причем даже на фоне лечения [5].

Степень тяжести сколиоза определяют по величине угла искривления согласно получившей распространение в отечественной клинической практике классификации В.Д. Чаклина (1973) [6]. Под сколиозом понимается искривление позвоночника во фронтальной (боковой) плоскости с углом Кобба более 10°. Наиболее часто встречающимся вариантом сколиоза является идиопатический (до 90%); кроме того, он может возникать вследствие дегенеративных заболеваний позвоночника, таких как остеохондроз (спондилоартроз); остеопороз, осложненный компрессионными переломами тел позвонков; стеноз позвоночного канала; эндохондральные аномалии (диастрофическая дисплазия); нарушения тропизма фасеточных суставов [7]. На сегодняшний день имеется существенная исследовательская база, позволяющая предположить, что сколиоз является не только следствием остеопороза, но и может быть его причиной [8, 9].

М. Balioglu и соавт. [10] показали наличие слабой отрицательной корреляции между уровнем витамина D в сыворотке и углом Кобба ($r = -0,147$, $p < 0,026$) у пациентов с ПИС в возрасте 10–22 лет ($n = 229$). При этом остается неясным, являлся ли дефицит витамина D этиологическим фактором развития сколиоза в рассмотренной группе и шире — в популяции или лишь одним из звеньев его патогенеза.

В исследовании, проведенном в Научном центре реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ Сибирского отделения РАМН (Иркутск) в 2008 г. [11], в группе из 36 пациентов молодого возраста (от 20 до 30 лет) со сколиозом III–IV степени, у всех, кто имел либо искривление позвоночника только в нижнегрудном и поясничном отделах, либо S-образную деформацию всего позвоночного столба ($n = 22$), наблюдалось снижение минеральной плотности кости (МПК) до значений остеопении (12 человек) и остеопороза (10 человек).

При рассмотрении 40 случаев пациентов с идиопатическим сколиозом II–IV степени [12] (18 детей в возрасте от 6 до 17 лет и 22 взрослых, преимущественно женщин, от 18 до 68 лет) у 30 человек (12 детей и 18 взрослых), т.е. 75% обследованных, выявлено снижение МПК, причем до значений, соответствующих остеопорозу ($-2,5$ SD и ниже по Т-критерию или $-2,0$ SD по Z-критерию) — у 9 из них. У всех детей был повышен маркер костной резорбции — С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх), а повышение маркеров костеобразования (остеокальцин, P1NP и щелочная фосфатаза) наблюдалось вне

зависимости от возраста. Учитывая, что набор пациентов детского возраста производился случайным образом и в ходе исследования в этой группе не было обнаружено лабораторных признаков вторичного генеза остеопороза (лишь у одного ребенка установлен гиперпаратиреоз), можно сделать предположение об обоюдном влиянии патогенетических механизмов остеопороза и сколиоза.

Отчасти сходные результаты были получены в работе Ю.Л. Зейналова и соавт. [13]: повышение P1NP и щелочной фосфатазы у детей и подростков (молочные 18 лет), уровни остеокальцина и СТх же оставались в пределах референсных значений. При этом, в отличие от предыдущего исследования, у взрослых пациентов (в возрасте от 19 до 45 лет) показатели маркеров костного ремоделирования вообще не были изменены. Предположительно, это может быть связано с различиями в патогенезе ПИС и сколиоза, развивающегося у взрослых.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Ш., 54 года, во время консультации в клинике остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России предъявляла жалобы на болевые ощущения в правой половине грудной клетки и в поясничном отделе позвоночника. Из анамнеза известно, что в 6-летнем возрасте пациентка перенесла сильную травму позвоночника при падении на спину. Несмотря на проведение физиотерапевтических процедур и лечебную физкультуру, начал прогрессировать S-образный сколиоз. Тем не менее никаких симптомов, в т.ч. функциональных нарушений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, не отмечалось. Пациентка вела активный образ жизни, занималась лечебной физкультурой, родила здорового ребенка посредством кесарева сечения. Переломов, в т.ч. низкотравматических, не наблюдалось, наследственность в отношении переломов не отягощена. Из сопутствующих заболеваний к настоящему моменту выявлены гипертоническая болезнь и гиперлипидемия, по поводу которых пациентка получает антигипертензивную и гиполипидемическую терапию. В возрасте 43 лет была проведена экстирпация матки по поводу рака тела матки с сохранением придатков, и через 12 мес наступила менопауза в связи с полным угасанием функции яичников. В постменопаузе развился климактерический синдром тяжелого течения, с частыми приливами, которые беспокоят пациентку по настоящее время.

Болевой синдром в правой половине грудной клетки появился у пациентки в 49 лет, однако вплоть до 53 лет, когда по месту жительства был установлен с помощью рентгеновской денситометрии диагноз остеопороза, никакого лечения, кроме симптоматического, пациентка не получала. За последние 1,5 года получила 2 инфузии золедроновой кислоты с периодичностью 1 раз в год. Причиной обращения в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» стала необходимость проведения контрольной денситометрии и возможной коррекции проводимого лечения.

На представленной рентгенограмме грудного и поясничного отделов позвоночника, проведенной в этом году, отмечается значительное искривление грудного отдела позвоночника вправо с углом сколиоза 91° и столь же выраженное искривление поясничного от-

дела позвоночника влево с углом сколиоза 82° (рис. 1). Помимо этого, имеется ротация грудных и поясничных позвонков влево 1–2 степени, о чем свидетельствует визуализация правых реберно-позвоночных сочленений на уровне III–IV ребер, обычно незаметных в прямой проекции, и теней остистых отростков поясничных позвонков, смещенных резко вправо от срединной линии. Таким образом, рентгенологически определяется искривление позвоночника не менее чем в двух плоскостях.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре отмечались изменение осанки, деформация и укорочение грудной клетки с формированием заднего правостороннего реберно-позвоночного горба (рис. 2).

При обследовании по месту жительства и оценке факторов риска остеопороза были исключены почти все заболевания и состояния, приводящие к снижению костной массы (гиперпаратиреоз, гиперкортицизм, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит и другие системные заболевания соединительной ткани, почечная недостаточность, мальабсорбция, прием глюкокортикоидов и т.п.). При биохимическом исследовании сыворотки крови показатели фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма были в пределах нормальных значений; маркеры костного ремоделирования были снижены (Табл. 1).

Оценка риска перелома с помощью Калькулятора FRAX® во время приема была бы некорректна, поскольку пациентка уже получает антиостеопоротическую терапию.

Была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, которая, с одной стороны, дала однозначный ответ на вопрос, сохраняется ли у пациентки остеопороз: значение $-3,2$ SD по T-критерию в поясничных позвонках (L1–L4), безусловно, соответствует остеопорозу. С другой стороны,

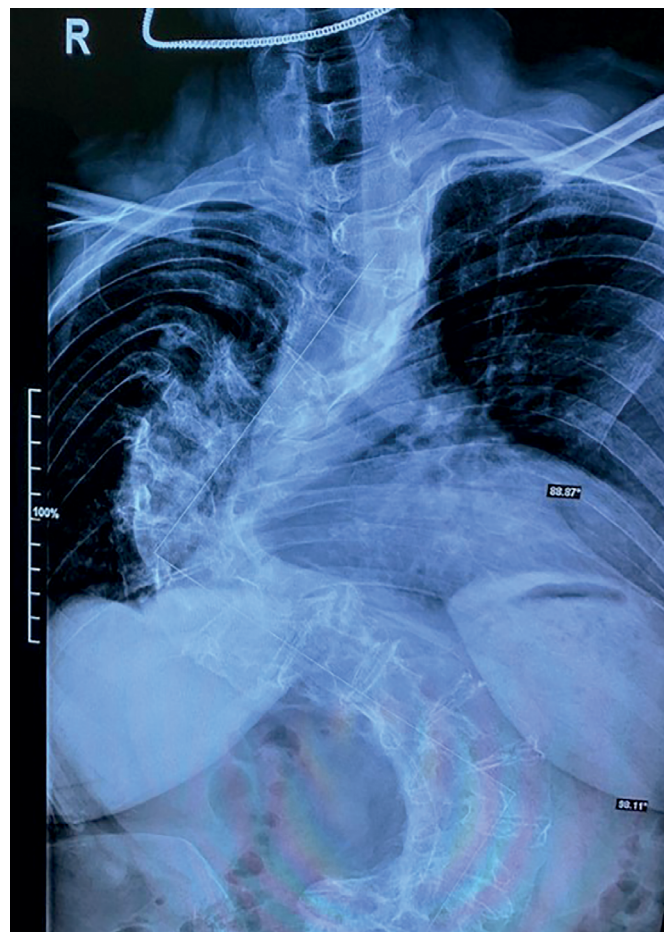


Рисунок 1. Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника.

Угол сколиоза (в данном случае соответствует сегментарному углу, т.е. отклонению одного сегмента позвоночника от оси другого, прилежащего) составляет почти 82° в поясничном и 91° в грудном отделе, что указывает на максимальную, 4-ю степень сколиоза (по классификациям Чаклина и Кобба устанавливается при значениях более 60°).



Рисунок 2. Внешний вид пациентки.

На втором изображении виден формирующийся реберно-позвоночный горб (указан стрелкой). На четвертом изображении схематично отображен искривленный позвоночный столб, соответственно деформациям, установленным в ходе рентгенографии (рис. 1).

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена и маркеры костного ремоделирования (спустя 17 мес после первой инфузии золедроновой кислоты)

Показатель	Значение	Норма
Кальций общий, ммоль/л	2,32	2,10–2,55
Фосфор, ммоль/л	1,17	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	86	40–150
Креатинин, мкмоль/л	70	49–90
СКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	89	>60
Паратгормон, пмоль/л	4,22	1,6–6,9
25(ОН)-витамин D, нг/мл	38	30–100
Остеокальцин, нг/мл	7↓	15–46
C-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТх), нг/мл	0,088*	<1,008

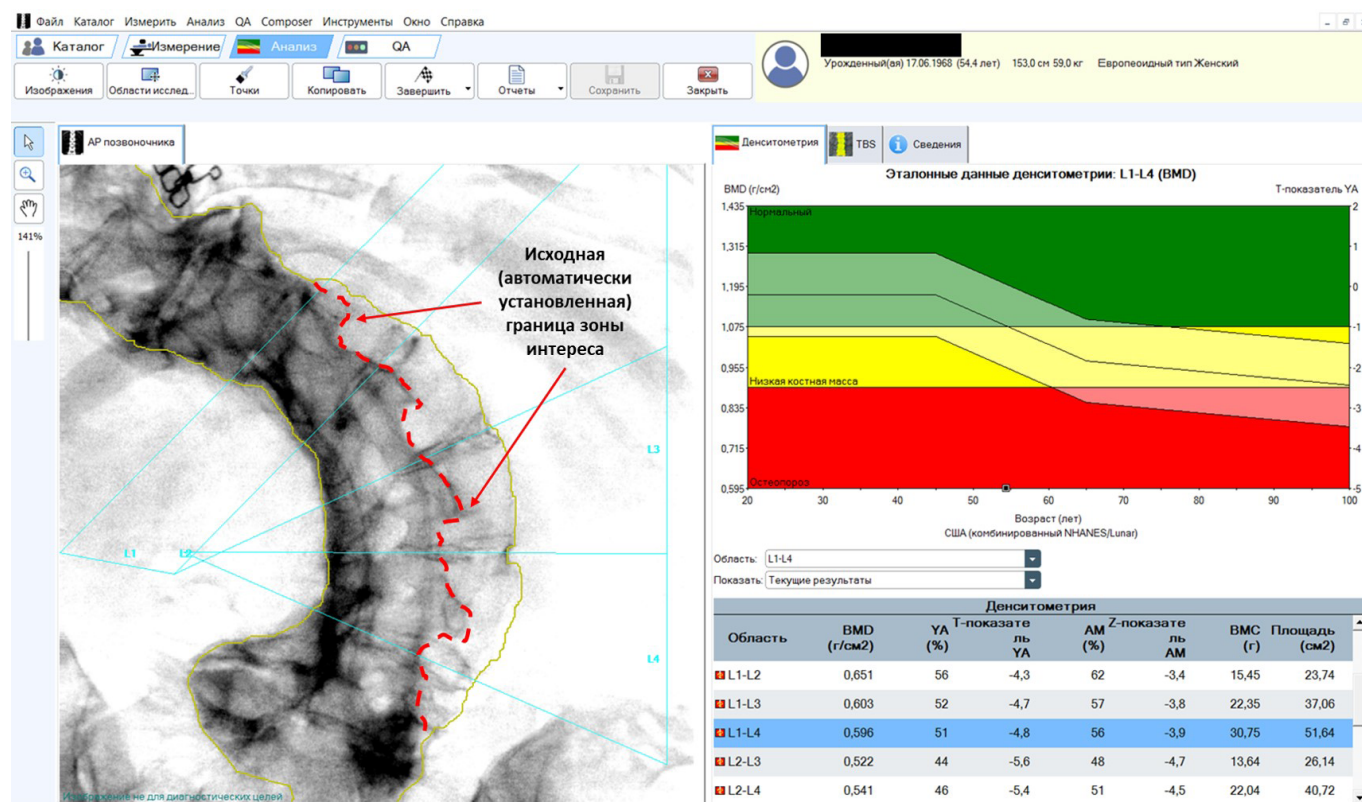
Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

*При значениях <0,1 нг/мл — низконормальный, свидетельствует об угнетении костной резорбции.

в процессе проведения исследования возникли затруднения технического характера, связанные с нарушением осанки пациентки, которые непосредственно влияют на результат исследования. На рис. 3 представлено денситометрическое изображение поясничного отдела позвоночника пациентки, полученное нами: обращает на себя внимание, что исходно граница зоны интереса по левому краю позвоночника была проведена медиальнее, с исключением не менее 30% площади тел L1–L4, в связи с чем потребовалось вмешательство оператора. После ручной коррекции МПК в поясничных позвонках составила уже -4,8 SD. Подобное расхождение в показателях до и после коррек-

ции потребовало верификации с помощью денситометрии бедренной кости и предплечья, но она также не позволила однозначно подтвердить диагноз остеопороза, поскольку продемонстрировала снижение МПК в шейке бедра до -1,7 SD, а в дистальной трети лучевой кости — до -2,0 SD по Т-критерию (остеопения в обоих отделах).

Таким образом, возникают следующие затруднения при диагностике: количество мягких тканей по обе стороны от позвоночника неодинаково, центрировать и выпрямить его невозможно; остеопороз в шейке бедренной кости не выявлен. Поэтому пришлось прибегнуть к оценке дополнительных параметров (трабекулярный

**Рисунок 3.** Денситометрическое изображение поясничного отдела позвоночника.

Красным пунктиром указана исходная граница зоны интереса в поясничных позвонках по их левому (противоположному углу сколиотической деформации) краю; сплошной линией песочного цвета отмечены окончательные границы зоны интереса (после ручной коррекции оператором).

костный индекс (TBS), интенсивность костного ремоделирования — исследование маркеров костного обмена) для уточнения тактики ведения пациентки.

Трабекулярный костный индекс составил 1,173 (норма >1,310), что соответствует выраженной деградации костной микроархитектоники [14]. Однако самостоятельного значения трабекулярный костный индекс не имеет и включается в Калькулятор FRAX® для коррекции риска переломов, но как независимый критерий диагностики остеопороза расцениваться не может. Тем не менее этот показатель был рассчитан для уточнения состояния трабекулярной костной ткани, т.к. ранее была показана его меньшая зависимость от дегенеративных изменений позвонков по сравнению с МПК [15], и наличие дополнительной информации о качестве трабекулярной костной ткани в рассматриваемом клиническом случае немаловажно.

Дифференциальная диагностика

На основании клинико-инструментальных данных был установлен диагноз:

Код по МКБ-10: M81.8.

Основной диагноз: Вторичный остеопороз вследствие ранней менопаузы без переломов. Снижение МПК по Т-критерию в L1–L4 до -4,8 SD, в шейке бедра до -1,7 SD.

Сопутствующие заболевания: Состояние после экстирпации матки по поводу рака тела матки в 2011 г. S-образный посттравматический кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника 4-й степени.

Так как другие причины остеопороза были исключены еще по месту жительства, необходимости в повторном проведении дифференциальной диагностики не было.

Лечение

В связи с подтверждением диагноза было решено продолжить антиостеопорозную терапию золедроновой кислотой в дозе 5 мг в/в капельно 1 раз в год на фоне постоянного приема колекальциферола 2000 ME ежедневно и препаратов кальция (500 мг элементарного кальция в сутки).

Исход и результаты последующего наблюдения

Пациентка остается под наблюдением, ее следующий визит ожидается ближайшим летом, и, возможно, тогда будет рассмотрен вопрос о целесообразности перевода ее на костно-анаболическую терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Работ, посвященных проблеме сочетанного развития остеопороза и сколиоза или, точнее, нарушений минерализации костной ткани на фоне имеющейся сколиотической деформации, немного, и они не дают однозначного ответа на вопрос: может ли сколиоз послужить причиной развития остеопороза, и если да, то в течение какого времени? В связи с этим едва ли не любая публикация на данную тему представляет собой значительный интерес.

Для определения взаимосвязи сколиоза и остеопороза были проанализированы результаты рентгеновской денситометрии у 493 мужчин и 762 женщин из случайной выборки [16]. У женщин со сколиозом без сопутствующего остеохондроза и остеоартроза тазобедренных суставов

МПК оказалась значимо ниже как в шейке бедренной кости (-4,68%; $p < 0,05$), так и в проксимальном отделе бедра в целом (Total Hip) (-8,35%; $p < 0,05$); в L1–L4, при аналогичном снижении МПК, статистической значимости выявлено не было. У мужчин без остеохондроза и остеоартроза тазобедренных суставов достоверных различий в МПК в любой локализации не обнаружено. При рассмотрении пациентов, имеющих артрозные изменения межпозвонковых и тазобедренных суставов, не установлено различий в МПК у мужчин со сколиозом и без него; у женщин со сколиозом МПК была значимо выше и в поясничном отделе позвоночника (+9,63%; $p < 0,01$), и в Total Hip (+3,94%; $p < 0,05$), чем без сколиоза. Стойкой связи между МПК и степенью сколиоза не наблюдалось ни у мужчин, ни у женщин вне зависимости от наличия остеохондроза.

Попытка оценить пригодность использования рентгеновской денситометрии у пациентов со сколиозом поясничного отдела позвоночника предпринята в исследовании I. Парроу и соавт. [17]. В нем 48 пациентам, готовящимся к хирургической коррекции сколиоза, проведены рентгенография поясничного отдела позвоночника в прямой проекции в положении стоя и денситометрия в проекции L1–L4. Угол Кобба составил $50,8 \pm 7^\circ$ на рентгенограммах и $46,0 \pm 6,5^\circ$ на денситометрических снимках, т.е. среднее расхождение между показателями — $4,8^\circ$, при этом степень корреляции была высокой ($r = 0,91$, $p < 0,001$). Такой результат сочтен удовлетворительным, и вторым этапом был осуществлен анализ медицинских карт и рентгенограмм 454 последовательно отобранных взрослых пациентов (средний возраст — 69,43 года, возрастной интервал — от 30 до 100 лет; 97,79% из них — женщины), обследованных в центре остеопороза (МПК измерена не только в поясничных позвонках, но и в бедренной кости). За верифицированный диагноз сколиоза принята величина угла Кобба $> 7^\circ$; при анализе учитывалось наличие сколиоза с детского возраста. В данной когорте сильная корреляция между значениями угла Кобба на рентгенограммах и денситометрических изображениях подтверждалась. Распространенность сколиоза составила 9,47% ($n = 43$). Остеопороз чаще выявлялся у более пожилых лиц, вне зависимости от наличия сколиоза. Из-за деформации позвонков на фоне сколиоза значения МПК в поясничном отделе позвоночника у таких пациентов завышались, что вызывало значительное расхождение (ΔМПК) между результатами в L1–L4 и в бедренной кости, достигавшее 30% при угле Кобба 43° (при угле $< 22,5^\circ$ и $> 43^\circ$ отмечалась обратная тенденция — к уменьшению этого расхождения). Установлена была положительная корреляция величины этого расхождения с возрастом ($r = 0,427$, $p < 0,005$). Иными словами, у более пожилых пациентов ΔМПК позвоночник-бедро может не уменьшаться при нарастании сколиотической деформации позвоночного столба, и самой вероятной причиной этого могут служить дегенеративные изменения позвонков, прежде всего вследствие остеохондроза и спондилеза, которые приводят к завышению показателей МПК независимо от наличия сколиоза. Также были сделаны еще два интересных наблюдения: во-первых, выраженность остеопороза не продемонстрировала значимой связи со степенью сколиотической деформации, последняя коррелировала лишь с уже упомянутой разностью (Δ) показателей МПК в L1–L4 и шейке бедра;

во-вторых, у пациентов с выявленным сколиозом МПК в бедренной кости была значимо ниже, чем у не имевших сколиоза ($p < 0,0001$), часто достигая остеопоротических значений; следовательно, измерение МПК в шейке бедра имеет у пациентов со сколиозом ключевое значение для определения дальнейшей тактики ведения.

При делении на подгруппы с ПИС (Подгруппа 1; $n=23$) и развившимся *de novo*, во взрослом возрасте (Подгруппа 2; $n=20$), статистически значимое возрастание разности (Δ) МПК позвоночник-бедро с возрастом наблюдалось только в Подгруппе 2 ($r=0,479$, $p=0,033$). Любопытно, что в Подгруппе 1 МПК в поясничном отделе позвоночника отрицательно коррелировала с возрастом пациентов ($r=-0,373$, $p=0,079$), а в Подгруппе 2 — наоборот, положительно ($r=0,429$, $p=0,059$), хотя статистическая значимость не достигалась в обоих случаях. На основании этой находки можно выдвинуть предположение, что дегенеративные изменения позвонков и связочного аппарата позвоночника, как правило, уже имеющиеся у пациентов со сколиозом взрослого возраста к моменту начала заболевания и прогрессирующие с течением времени, приводят к возрастанию неинформативности получаемых при денситометрии результатов. У пациентов же с ПИС показатели МПК в поясничных позвонках могут сохранять достоверность и иметь значение для мониторинга содержания минерального компонента в костной ткани, поскольку они демонстрируют тенденцию к снижению в пожилом возрасте, как и у лиц без сколиоза. Разумеется, данная гипотеза нуждается в подтверждении на больших выборках.

Сходная работа, в которой исследовались ассоциации между степенью искривления позвоночника и МПК у женщин в пре- и постменопаузе, проведена А. Pavlović и соавт. [18]. Рассмотрены данные, полученные у 242 женщин (104 в пременопаузе, 138 в постменопаузе) в возрасте от 18 до 60 лет. Наличие постменопаузального статуса обуславливало менее сильную отрицательную корреляцию между МПК в L1–L4 и шейке бедра и степенью искривления как в грудном, так и в поясничном отделах, однако статистически значимых различий между подгруппами выявлено все же не было: в подгруппе с женщинами в пременопаузе r в пределах от $-0,344$ до $-0,525$ ($p < 0,001$), в подгруппе с женщинами в постменопаузе r в пределах от $-0,288$ до $-0,397$ ($p < 0,01$). Важным результатом стало обнаружение у женщин в пременопаузе с грудным гиперкифозом >4 см от нормы повышенного риска снижения МПК по сравнению с такими же женщинами, но с гиперкифозом <4 см: отношение шансов (ОШ)=3,982 (95% ДИ=1,206; 13,144); после поправки на возраст, рост и массу тела ОШ=3,605 (95% ДИ=1,020; 12,739). Сходные результаты получены и у женщин в постменопаузе, однако после поправки на упомянутые ковариаты статистическая значимость была утрачена. Особенностью исследования явилось то, что в качестве патологического искривления рассматривались гиперкифоз и гиперлордоз в грудном и поясничном отделах позвоночника соответственно, а не сколиотическая деформация, поэтому выводы, сформулированные в этой работе, не применимы в полной мере к описанному нами клиническому случаю.

В целом взаимосвязь между развитием остеопороза и сколиоза имеет достаточно много подтверждений. Однако все упомянутые исследования являются одномоментными либо ретроспективными и проведены

на малых или средних выборках; кроме того, объектом изучения редко становились только женщины в постменопаузе или мужчины старше 50 лет. Наконец, факт влияния остеопороза и сопутствующего нарушения фосфорно-кальциевого обмена на развитие и прогрессирование сколиоза имеет хорошую доказательную базу, в то время как обратное воздействие остается практически неизученным.

Особенностями данного клинического случая являются слабо выраженный болевой синдром, длительное его отсутствие и функциональная сохранность внутренних органов, несмотря на выраженную деформацию позвоночника и грудной клетки, что свидетельствует о больших адаптационных возможностях организма. Однако незначительная травма или спонтанный перелом позвонка, если допустить, что у пациентки тяжелый остеопороз позвоночника, могут привести к непоправимым последствиям — развитию неврологических нарушений и инвалидизации больной.

Согласно правилам укладки пациента на ложе денситометрического аппарата, проводится центрирование позвоночника по срединной линии для достижения одинакового количества рентгеногративных мягких тканей по обе стороны от позвоночника. В данном случае эти условия не могли быть выполнены в полной мере, что чревато автоматической коррекцией количества мягких тканей с той стороны, где их меньше, за счет костной ткани. Это обязательно следует учитывать, так как при сколиозе всегда происходит разрежение костной ткани со стороны, противоположной вершине угла сколиотической деформации, и оно может быть столь значительным, что едва определяется боковая граница позвонков. В такой ситуации оператору приходится прибегать к указанию границ позвонков вручную, из-за чего неизбежно возникает вопрос о достоверности полученных данных.

Исходные ограничения метода рентгеновской денситометрии не позволяют корректно выполнить измерение МПК при выраженных дегенеративных изменениях позвоночника. Вне зависимости от действий оператора показатели МПК вызвали бы сомнения: либо из-за автоматического исключения из расчета участков тел позвонков по упомянутым ранее причинам, либо вследствие вмешательства оператора, внесшего в итоговый результат элемент субъективности. Так или иначе, обычный алгоритм диагностики остеопороза нарушается. Дополнительную сложность создает отсутствие каких-либо факторов риска развития остеопороза, за исключением ранней менопаузы, и отсутствие низкотравматических переломов, позволяющих устанавливать диагноз остеопороза без лучевых методов обследования. Если следовать алгоритму диагностики [19], необходимо рассчитать 10-летнюю вероятность низкотравматических переломов с помощью Калькулятора FRAX® еще до проведения денситометрии и назначения антирезорбтивной терапии. При ее расчете на момент начала лечения 1,5 года назад риск составил 9,0% для основных низкотравматических переломов и 0,8% для перелома бедренной кости, что ниже порога терапевтического вмешательства. В то же время полученный показатель риска переломов находился в «оранжевой» зоне, т.е. в зоне неопределенности, когда для уточнения риска требуется проведение

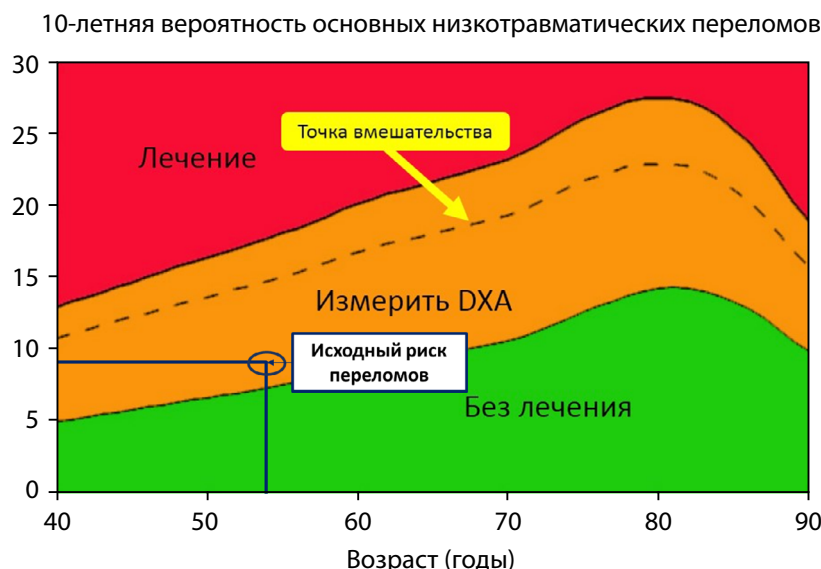


Рисунок 4. Исходный риск основных низкотравматических переломов по Калькулятору FRAX®.

Согласно алгоритму диагностики, требуется проведение рентгеновской остеоденситометрии для уточнения риска переломов.

рентгеновской денситометрии (рис. 4). Таким образом, единственной причиной необходимости назначения (в нашем случае — продолжения) терапии остеопороза является сам факт его наличия, и тактика ведения основывается прежде всего на результатах денситометрии, которые, как уже упоминалось, не могут считаться абсолютно достоверными.

В таких условиях возникла необходимость в получении дополнительных данных, позволяющих уточнить обоснованность антирезорбтивной терапии. К сожалению, все оцененные параметры не внесли ясности в тактику ведения пациентки. К трабекулярному костному индексу в полной мере могут быть отнесены те ограничения, о которых было упомянуто в отношении МПК в поясничных позвонках, т.е. этот показатель также прямо зависит от точности указания боковых границ позвонков, хотя, как

уже отмечалось, трабекулярный костный индекс, в отличие от МПК, значительно меньше зависит от выраженности дегенеративных изменений в позвонках [15]. Маркеры костного ремоделирования могли бы дать ценную информацию о состоянии костного обмена, но лишь до начала антирезорбтивной терапии, однако их исследование не было своевременно выполнено. На данный момент угнетение маркеров костного ремоделирования свидетельствует о сохраняющемся эффекте золедроновой кислоты. Наконец, если бы было допустимо произвести перерасчет риска низкотравматических переломов с помощью Калькулятора FRAX® с учетом полученной информации по МПК и TBS, он показал бы результаты, мало чем отличающиеся от прежних: риск основных переломов — 12%, в бедренной кости — 1,3%, что все еще не превышает порога терапевтического вмешательства (рис. 5). Но для расчета

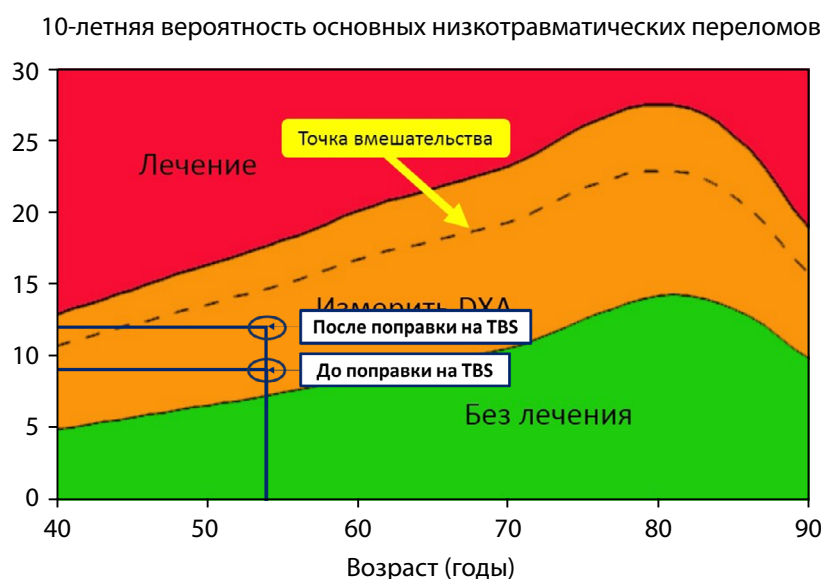


Рисунок 5. 10-летний риск основных низкотравматических переломов по Калькулятору FRAX® до и после гипотетической поправки на трабекулярный костный индекс.

Как можно видеть, пороговое значение риска переломов, необходимое для инициации терапии — порядка 15%, — у пациентки не было бы достигнуто и после внесения поправки на TBS.

FRAX® используется МПК в шейке бедра, которая в рассматриваемом случае соответствует остеопении, следовательно, риск основных переломов мог бы быть занижен даже после гипотетического пересчета.

В конечном итоге решающим фактором стало опасение, что в случае минимальной травмы позвоночника могут развиваться множественные компрессионные переломы тел грудных и поясничных позвонков, а затем, как следствие — тяжелые необратимые неврологические осложнения. Кроме того, при сколиозе, особенно выраженном, происходит не только разрежение трабекулярной костной ткани со стороны, противоположной вершине угла сколиоза, но и ее значительное уплотнение со стороны самого угла сколиоза. Это явление несколько нивелирует искажение показателей МПК, поэтому полностью отрицать наличие остеопороза в данном случае было бы неверно. Эти рассуждения и послужили основанием для продолжения лечения золедроновой кислотой.

В качестве неких рекомендаций общего характера у пациентов со сколиозом поясничного отдела позвоночника III–IV степени предлагается использовать результаты измерения МПК в L1–L4 в том случае, если, по мнению рентгенолога, имеются хотя бы два позвонка, не подверженных значительным деформациям и/или дегенеративным изменениям вследствие сопутствующего спондилеза. Если это невозможно, то следует ориентироваться на МПК в бедренной кости (при необходимости — в обеих) и в костях предплечья. Обязателен расчет 10-летней вероятности низкотравматических переломов по Калькулятору FRAX® с внесением значений МПК в шейке бедра и (при наличии) TBS. Желательно учитывать также и уровень маркеров костного ремоделирования (остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1 типа, P1NP, костноспецифической щелочной фосфатазы). Иначе говоря, представляется целесообразным использовать весь имеющийся диагностический арсенал. В случае, подобном описанному нами, когда все задействованные инструменты не дали точного ответа на вопрос о необходимости продолжения антирезорбтивной терапии, предполагается выработка консенсусного решения всеми заинтересованными лицами (ревматологи, эндокринологи, рентгенологи). В будущем, возможно, станет более доступным и использование перспективных методик оценки МПК, таких как количественная компьютерная томография (КТ-денситометрия) и радиочастотная эхографическая мультиспектротометрия (REMS) — разумеется, после валидации этих методов в сравнении с рентгеновской денситометрией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует сложности ведения пациентов с остеопорозом, которые могут возникать даже при следовании общепринятым диагностическим алгоритмам. Описанная ситуация сложна тем, что единственный метод, позволяющий установить диагноз данной пациентке и, самое главное, принять решение о назначении лечения, в силу оператор-независимых ограничений оказался не в состоянии предоставить клиницистам достоверные данные. Поэтому в подобных случаях, относительно которых нет четких указаний в клинических рекомендациях, необходимо задействовать клиническое мышление и ориентироваться не только на соответствующие алгоритмы диагностики и лечения, но и на целесообразность принимаемых решений и их возможные последствия.

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. Цориев Т.Т. — сбор анамнеза, анализ полученных денситометрических изображений и проведение дополнительных расчетов (трабекулярный костный индекс — TBS) по результатам стандартного денситометрического исследования, написание основной части статьи, формирование окончательного варианта текста статьи после внесенных соавторами правок; Скрипникова И.А. — предложение темы клинического случая, сбор анамнеза, окончательное редактирование текста статьи перед подачей в редакцию журнала; Косматова О.В. — подготовка обзорной части статьи, промежуточное редактирование текста статьи перед подачей в редакцию журнала; Колчина М.А. — назначение лабораторного дообследования и анализ полученных результатов.

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.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Былинкиной Елене Станиславовне, врачу-рентгенологу отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, за техническую помощь при проведении денситометрического исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Сампиев М.Т., Лака А.А., Балашов С.П., и др. Хирургическое лечение сколиоза взрослых с применением эндокорректора LSZ-3 // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. — 2012. — Т. 1. — №12. — С. 9. [Sampiev MT, Laka AA, Balashov SP, et al. LSZ-3 rod instrumentation in the surgical treatment of adult patients with idiopathic scoliosis. *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. 2012;1(12):9. (In Russ.).]
- Schwab F, Benckick el-Fegoun A, Gamez L, et al. A Lumbar classification of scoliosis in the adult patient: preliminary approach. *Spine*. 2005;30(14):1670-1673. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000170293.81234.f0>
- Автандилов А.Г., Неманова Д.И., Кулешов А.А. Состояние кардиореспираторной системы у подростков с различной степенью сколиоза. В кн.: *Материалы Международного симпозиума «Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения»*. М.: 2003. С. 8-10. [Avtandilov AG, Nemanova DI, Kuleshov AA. Status cardiorespiratory system in adolescents with varying degrees of scoliosis. In: *Adaptation of Various Systems of the Body in Scoliotic Spinal Deformity. Methods of Treatment: Proceedings of the International Symposium*. Moscow: 2003. P. 8-10. (In Russ.).]
- Казьмин А.И., Стоков Л.Д. Сравнительная оценка различных методов лечения сколиоза // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 1981. — №2. — С. 1-6. [Kaz'min AI, Stokov LD. Comparative evaluation of various methods of scoliosis treatment. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 1981;(2):1-6. (In Russ.).]

5. Скиндер Л.А., Герасевич А.Н., Полякова Т.Д., Панкова М.Д. *Физическая реабилитация детей с нарушением осанки и сколиозом: Учебно-методическое пособие*. Брест: БрГУ; 2012. [Skinder LA, Gerasevich AN, Polyakova TD, Pankova MD. *Physical Rehabilitation of Children with Poor Posture and Scoliosis. Educational-methodical manual*. Brest: BrGU; 2012. (In Russ.)].
6. Чаклин В.Д., Абальмасова Е.А. *Сколиоз и кифозы*. М.: Медицина; 1973. [Chaklin VD, Abal'masova EA. *Scoliosis and Kyphosis*. Moscow: Meditsina; 1973. (In Russ.)].
7. Kebaish KM. Degenerative (De Novo) Adult Scoliosis. *Semin Spine Surg*. 2009;21(1):7-15. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semss.2008.11.002>
8. Зейналов Ю.Л., Дьячкова Г.В., Бурцев А.В., и др. Минеральный и костный метаболизм у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от величины деформации // *Инновационная медицина Кубани*. — 2022. — №2. — С. 51-58. [Zeynalov YL, Diachkova GV, Burtsev AV, et al. Mineral and bone metabolism in patients with idiopathic scoliosis depending on the magnitude of the deformity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):51-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-51-58>
9. Бахтина Е.Н., Родионова С.С., Кулешов А.А., Колесов С.В. Особенности костного метаболизма у больных с идиопатическим сколиозом (предварительное сообщение). *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 71. [Bakhtina EN, Rodionova SS, Kuleshov AA, Kolesov SV. Osobennosti kostnogo metabolizma u bol'nykh s idiopaticheskim skoliozom (predvaritel'noe soobshchenie). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016271-71>
10. Balioglu MB, Aydin C, Kargin D, et al. Vitamin-D measurement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop B*. 2017;26(1):48-52. doi: <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000320>
11. Копылов В.С., Сороковиков В.А., Потапов В.Э., и др. Денситометрия при выраженных формах сколиотической деформации позвоночника // *Медицинская визуализация*. — 2008. — №5. — С. 117-119. [Kopilov VS, Sorokovikov VA, Potapov VE, et al. Densitometry at expressed forms of scoliotic deformation of a spine. *Medical Visualization*. 2008;(5):117-119. (In Russ.)].
12. Бахтина Е.Н., Родионова С.С., Кулешов А.А., Колесов С.В. Особенности костного метаболизма у больных с идиопатическим сколиозом (предварительное сообщение) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 71. [Bakhtina EN, Rodionova SS, Kuleshov AA, Kolesov SV. Osobennosti kostnogo metabolizma u bol'nykh s idiopaticheskim skoliozom (predvaritel'noe soobshchenie). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016271-71>
13. Зейналов Ю.Л., Дьячкова Г.В., Сутягин И.В., и др. Показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста // *Забайкальский медицинский вестник*. — 2021. — Т. 19. — №2. — С. 47-55. [Zeynalov YL, Diachkova GV, et al. Indicators of calcium metabolism and markers of bone formation in patients with idiopathic scoliosis depending on age. *Transbaikalian Med Bull*. 2021;19(2):47-55. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_47
14. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX®. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-948. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
15. Hayden AC, Binkley N, Krueger D, et al. Effect of degeneration on bone mineral density, trabecular bone score and CT Hounsfield unit measurements in a spine surgery patient population. *Osteoporos Int*. 2022;33(8):1775-1782. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06407-w>
16. Jaovisidha S, Kim JK, Sartoris DJ, et al. Scoliosis in elderly and age-related bone loss: a population-based study. *J Clin Densitom*. 1998;1(3):227-233. doi: <https://doi.org/10.1385/jcd:1:3:227>
17. Pappou IP, Girardi FP, Sandhu HS, et al. Discordantly high spinal bone mineral density values in patients with adult lumbar scoliosis. *Spine*. 2006;31(14):1614-1620. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000222030.32171.5f>
18. Pavlovic A, Nichols DL, Sanborn CF, Dimarco NM. Relationship of thoracic kyphosis and lumbar lordosis to bone mineral density in women. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2269-2273. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2296-7>
19. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>

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

Косматова Ольга Владимировна, к.м.н. [Ol'ga V. Kosmatova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>;
Scopus Author ID: 57201131523; eLibrary SPIN: 5320-1904; e-mail: okosmatova@gnicpm.ru

Колчина Мария Александровна [Maria A. Kolchina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8164-8946>;
Scopus Author ID: 57218699913; eLibrary SPIN: 7505-3124; e-mail: MKolchina@gnicpm.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 04.04.2023. Одобрена к публикации: 09.09.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Цориев Т.Т., Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А. Трудности диагностики и определения тактики лечения остеопороза при тяжелом сколиозе позвоночника. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 28-36. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13132>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsoriev TT, Skripnikova IA, Kosmatova OV, Kolchina MA The difficulties of diagnosing and determining the tactics of treating osteoporosis in severe spinal scoliosis case. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(2):28-36. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13132>