

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

# ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 27 №2 2024  
2024 VOL. 27 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)  
Ulrich's Periodicals  
Directory

Google Scholar  
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: lrozhinskaya@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@gnicprtm.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 "Печатных Дел Мастер"  
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина  
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 19.08.2024 г.

Подписано в печать 13.09.2024 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 27, №2

Апрель-Июнь

2024

## 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)

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

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

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

Климонтов В.В., д.м.н. (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., академик 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)

Древаль 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., академик РАН (Санкт-Петербург)

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., академик 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: ISkripnikova@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 standarts 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** – Councill of science editors  
**EASE** – European Association of Science Editors

# Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 27 Issue 2

April-June

2024

## 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)

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

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

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

Vadim V. Klimontov, MD, PhD (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. Toropectsova, 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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ORIGINAL STUDIES

**С.С. Родионова, П.С. Серополов, А.Н. Торгашин**  
ЭФФЕКТЫ ПРЕДИКТОРОВ ЛЕТАЛЬНОСТИ НА ЭТАПЕ  
ОКАЗАНИЯ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА  
БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ЛИЦ 50 ЛЕТ И СТАРШЕ

4

**Rodionova S.S., Seropolov P.S., Torgashin A.N.**  
EFFECTS OF PREDICTORS OF MORTALITY AT THE STAGE  
OF PROVIDING TRAUMA CARE FOR FRACTURES  
OF THE PROXIMAL FEMUR IN PEOPLE 50 YEARS OF AGE  
AND OLDER

**Ю.А. Сафонова**  
ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ЕГО  
ВЗАИМОСВЯЗЬ С САРКОПЕНИЕЙ У ЛЮДЕЙ В ВОЗРАСТЕ  
65 ЛЕТ И СТАРШЕ

15

**Safonova Y.A.**  
RISK FACTORS FOR VITAMIN D DEFICIENCY  
AND ASSOCIATION WITH SARCOPENIA IN PEOPLE 65 YEARS  
AND OLDER

**О.В. Добровольская, Н.В. Демин, М.В. Козырева,  
Е.Ю. Самаркина, Н.В. Торопцова**  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ  
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СВЯЗЬ С МИНЕРАЛЬНОЙ  
ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ

24

**Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Kozyreva M.V.,  
Samarkina E.Y., Toroptsova N.V.**  
IMMUNOLOGICAL AND HUMORAL FACTORS IN RHEUMATOID  
ARTHRITIS: THE ASSOCIATION WITH BONE MINERAL DENSITY

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

## REVIEW

**И.А. Скрипникова, Т.Т. Цориев, Е.Ю. Полякова**  
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ  
ПЛОТНОСТИ КОСТИ (ЧАСТЬ I). ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПОВЫШЕНИЕ КОСТНОЙ  
МАССЫ

31

**Skripnikova I.A., Tsoriev T.T., Polyakova E.Y.**  
CLINICAL MEANING OF HIGH BONE MINERAL DENSITY  
(PART I). GENETIC DISEASES CAUSING HIGH BONE MASS

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## CASE REPORT

**А.С. Бондаренко, Т.А. Дубовицкая, В.В. Фадеев,  
Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая**  
ПОЯСНО-КОНЕЧНОСТНАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ  
КАК НОВЫЙ РЕДКИЙ КОМПОНЕНТ АПС-1

44

**Bondarenko A.S., Dubovitskaya T.A., Fadeev V.V.,  
Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.E.**  
LIMB-GIRDLE MUSCLE DYSTROPHY AS A NOVEL RARE  
COMPONENT OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR  
SYNDROME TYPE 1

## ЭФФЕКТЫ ПРЕДИКТОРОВ ЛЕТАЛЬНОСТИ НА ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ЛИЦ 50 ЛЕТ И СТАРШЕ



© С.С. Родионова<sup>1\*</sup>, П.С. Серополов<sup>1,2</sup>, А.Н. Торгашин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Федеральное государственное бюджетное учреждение „Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова“ Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва, Россия

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница г. Армавира» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Армавир, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** В России, по данным официальной статистики, сохраняется высоким уровень консервативного лечения переломов проксимального отдела бедренной кости, особенно у лиц старших возрастных групп. В этой связи оценка эффектов предикторов летальности на этапе оказания травматологической помощи таким пациентам остается актуальной. Продолжается дискуссия относительно временного интервала влияния хирургического лечения на летальность, связанную с самим событием перелома.

**ЦЕЛЬ.** Оценить влияние на летальность при переломах проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) у лиц 50 лет и старше вида лечения (оперативное или консервативное) и длительности дооперационного периода.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено поперечное ретроспективное с проспективным компонентом исследование ППОБК, имевших место с 1 января по 31 декабря 2019 г. у лиц 50 лет и старше, проживающих в городе Армавир. Численность населения старше 50 лет составляла на этот год 71 969. Для анализа летальности использовали метод Каплана-Мейера.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Достоверно большая выживаемость после хирургического лечения по сравнению с консервативным обуславливалась меньшей летальностью пациентов на интервале до 240 дня (критерий Breslow (Generalized Wilcoxon),  $p < 0,007$ ) с момента травмы. Летальность к этому сроку была, соответственно, 11,7 против 32,7%, средняя смертность в день в пересчете на 1000 пациентов — 0,489 человека среди оперированных и 1,37 среди не оперированных. В стратифицированных по возрасту и индексу Charlson группах достоверные различия летальности отмечены только для лиц 80 лет и старше. Задержка оперативного вмешательства более 72 часов достоверно увеличивала летальность (критерий хи-квадрат Пирсона, логранговый критерий,  $p = 0,012$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Хирургическое лечение, выполненное не позднее 72 часов с момента перелома, снижает или сводит к минимуму риск смерти, связанной непосредственно с самим событием перелома, в том числе у лиц старше 80 лет. Эффект хирургического вмешательства на летальность максимально проявляется на временном интервале 6–8 месяцев после перелома.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеопороз; перелом проксимального отдела бедра; длительность дооперационного периода; летальность; хирургическое лечение.

## EFFECTS OF PREDICTORS OF MORTALITY AT THE STAGE OF PROVIDING TRAUMA CARE FOR FRACTURES OF THE PROXIMAL FEMUR IN PEOPLE 50 YEARS OF AGE AND OLDER

© Svetlana S. Rodionova<sup>1\*</sup>, Petr S. Seropolov<sup>1,2</sup>, Alexander N. Torgashin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Armavir City Hospital, Armavir, Russia

**BACKGROUND:** In Russia, according to official statistics, a high level of conservative treatment of fractures of the proximal femur remains, especially in older age groups. In this regard, assessing the effects of predictors of mortality at the stage of providing trauma care to such patients remains relevant. There is ongoing debate regarding the timing of the effect of surgical treatment on mortality associated with the fracture event itself.

**AIM:** To assess the effect on mortality of hip fractures in people 50 years of age and older of the type of treatment (operative or conservative) and the duration of the preoperative period.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional retrospective study with a prospective component was conducted on fractures of the proximal femur that occurred from January 1, 2019 to December 31, 2019 in people over 50 years of age living in the urban district of Armavir. The Kaplan-Meier method was used to analyze mortality.

**RESULTS:** Significantly longer survival after surgical treatment compared with conservative treatment was due to lower patient mortality in the interval up to 240 days (Breslow criterion (Generalized Wilcoxon),  $p < 0.007$ ) from the moment of injury.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Mortality by this period was, respectively, 11.7% versus 32.7%, the average mortality per day per 1000 patients is 0.489 among those operated on and 1.37 among those not operated on. In groups stratified by age and Charlson index, significant differences were noted only for persons 80 years of age and older. A delay in surgical intervention of more than 72 hours significantly increased mortality (Pearson chi-square test, log-rank test,  $p=0.012$ ).

**CONCLUSION:** Surgical treatment performed within 72 hours of the hip fracture reduces or minimizes the risk of death associated directly with the fracture event itself, including in persons over 80 years of age. The effect of surgical intervention on mortality is maximally manifested in the time interval of 6-8 months after the fracture.

**KEYWORDS:** osteoporosis; fracture of the proximal femur; duration of the preoperative period; mortality; surgery.

## ОБОСНОВАНИЕ

Переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) у лиц старших возрастных групп происходят как правило на фоне остеопороза и имеют тяжелые последствия для пациента и общества в целом, прежде всего, из-за значительного повышения уровня летальности и меньшей ожидаемой продолжительностью жизни по сравнению с общей популяцией населения [1]. Летальность в сроки от 14 месяцев до двух лет среди пациентов с ППОБК превышает показатели ежегодной летальности среди населения разных возрастных групп в 2,5–19,6 раза, в среднем — в 17,3 раза [2]. В течение первого года летальность при ППОБК варьирует от 14 до 36% [3, 4] и превалирует у мужчин [5].

Раннее хирургическое лечение снижает летальность, в том числе у лиц старших возрастных групп, обремененных сопутствующей патологией, что отмечено и в отечественных рекомендациях по лечению ППОБК [6, 7]. Тем не менее до настоящего времени в стране около 60% пациентов старше 60 лет с ППОБК остаются без хирургического лечения [8]. Сохраняющийся низкий уровень хирургического и высокий консервативного лечения ППОБК у лиц старших возрастных групп свидетельствуют о необходимости анализа исходов в зависимости от вида лечения на этапе оказания травматологической помощи. Предметом дискуссии остается вопрос и о временном интервале проявления эффекта хирургического вмешательства [5].

**Цель исследования** — оценить влияние на летальность при ППОБК у лиц 50 лет и старше вида лечения (оперативное или консервативное) и длительности дооперационного периода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Г. Армавир, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница города Армавира» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

2020 г. — ретроспективное поперечное исследование ППОБК у лиц 50 лет и старше, имевших место с 1.01 по 31.12.2019 г. в г. Армавире с населением этого возраста 71 969 человек.

С апреля 2021 по август 2022-го гг. проспективный компонент исследования с оценкой исходов всех случаев ППОБК, выявленных на первом этапе.

**Исследуемая популяция:** ППОБК у лиц 50 лет и старше, случившиеся в г. Армавире за период с 01.01.2019 по 31.12.2019 г.

**Критерии включения:** возраст пациента с ППОБК — 50 лет и старше, низкоэнергетический характер травмы, коды заболевания по МКБ-10: S72.0, S72.1, S72.2.

**Критерии исключения:** лица с ППОБК моложе 50 лет, иной код патологического перелома по МКБ-10 (на фоне опухоли, остеомалации, болезни Педжета, гиперпаратиреоидной остеодистрофии или иной патологии костной ткани).

### Способ формирования исследования

Первый этап — поперечное ретроспективное исследование ППОБК, имевших место с 1 января по 31 декабря 2019 года у лиц 50 лет и старше, проживающих в г. Армавире (выполнено в 2020 г.). Учитывались все случаи обращения в приемное отделение и/или госпитализации в травматологическое отделение пациентов с кодами диагнозов S72.0 (перелом шейки бедра), S72.1 (чрезвертельный перелом) S72.2 (подвертельный перелом), все случаи вызова скорой помощи или врача первичного звена, завершившиеся указанием клинического диагноза с этими кодами МКБ. Возможность повторного учета случая ППОБК исключалась на основании данных, полученных из Региональной программы «Смарт» (верификации данных с учетом Ф.И.О., возраста, домашнего адреса и даты перелома).

Второй этап — проспективная оценка исходов ППОБК, выявленных на первом этапе, проводилась с 04.2021–08.2022 гг. Информация была получена при телефонном контакте (однократном) с пациентом или его родственником. При несостоявшемся телефонном контакте (не ответили) факт смерти пациента исключался или подтверждался использованием регионального информационно-аналитического комплекса «Поиск по региональному сегменту застрахованных лиц» г. Армавира. Интервал наблюдения рассчитывался в днях с момента травмы до события смерти или последнего контакта с пациентом. Оценивалось влияние таких изменяемых предикторов летальности периода оказания травматологической помощи, как вид лечения (оперативное или ортопедическое консервативное лечение, далее — «консервативное»), длительность периода с момента травмы до операции. Характеристика материала представлена в табл. 1.

### Статистический анализ

Проводился с помощью программы SPSS 23.

Интервальные данные представлены в виде средних с 95% доверительным интервалом, для долей доверительный интервал оценивали по методу Вальда. Для сравнения средних из непараметрических методов использовали критерий Манна-Уитни (оценивалась

Таблица 1. Характеристика используемых данных о ППОБК

Параметры	Результаты	
ППОБК	189 случаев	Период получения перелома (1 января по 31 декабря 2019 г.)
Диагноз подтвержден	Рентгенологически — 178	Клинически — 11
Тип перелома	Вертелные — 109 (57,6%) 0,58 (95% ДИ 0,504–0,656*	Шейка бедренной кости 80 (42,4%) 0,42 (95% ДИ 0,344–0,496)
Вид лечения	Хирургическое — 128 (67,7%) 0,677 (95% ДИ 0,610–0,774) *	Консервативное — 61 (32,3%) 0,323 (95% ДИ 0,256–0,391)
Связь вида лечения с индексом <i>Charlson</i>	Хирургическое	Консервативное** p=0,027
Возраст (в годах) пациентов в сравниваемых группах	Оперированные: Медиана 79 (69; 84)	Неоперированные: Медиана 82 (71,2; 90) p=0,084
Тип оперативного вмешательства	Остеосинтез — 119	Эндопротезирование — 10
Длительность дооперационного периода (медиана) в днях	3,0 (2,0; 5,0)	6,0 (4,0; 6,0) ** p=0,065
Интервал наблюдения в днях	Минимальный — 866	Максимальный — 1251

**Примечание:**

\* — достоверно чаще (метод Вальда);

\*\* — достоверная связь p=0,027(критерий хи-квадрат Пирсона).

медиана, 1 и 4 квартили). Критерий хи-квадрат Пирсона применялся для оценки связи между порядковыми или номинальными переменными. Исход ППОБК оценивался с помощью кривых выживаемости Каплана-Мейера. Вероятность дожития до определенного срока дана с 95%-ным доверительным интервалом. Минимальный срок наблюдения составил 866 дней, максимальный — 1251 день. Пациенты, выбывшие из наблюдения до максимального срока, были цензурированы (цензурирование справа). Парные сравнения оценивались по логранговому критерию, в случае малых выборок — по критерию Breslow (генерализованный Вилкоксон). Среднее число лиц, умерших в день на оцениваемом интервале, рассчитывалась по формуле:

$$Q \text{ (человек)} = \frac{A * 1000}{L * (N - a)}$$

A — число смертей на интервале, L — длительность интервала в днях, N — изначальное число пациентов в анализируемой группе, a — число пациентов, умерших на предыдущих временных интервалах, Q — среднее число человек, умерших на оцениваемом интервале в пересчете на 1000 человек в группе. Для исключения влияния на результаты лечения возраста и индекса *Charlson* сравниваемые группы стратифицированы по этим показателям. Для этого в возрастных группах 50–54; 55–59; 60–64; 65–69; 70–74; 75–79; 80–84; 85–89; 90–94 года, оперированных и неоперированных, случайным образом исключались избыточные пациенты с большим или меньшим индексом *Charlson* до получения максимально близкого процентного соотношения лиц с разными индексами в сравниваемых группах.

**Этическая экспертиза**

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

Одобрено локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Представленные в статье результаты деперсонифицированы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

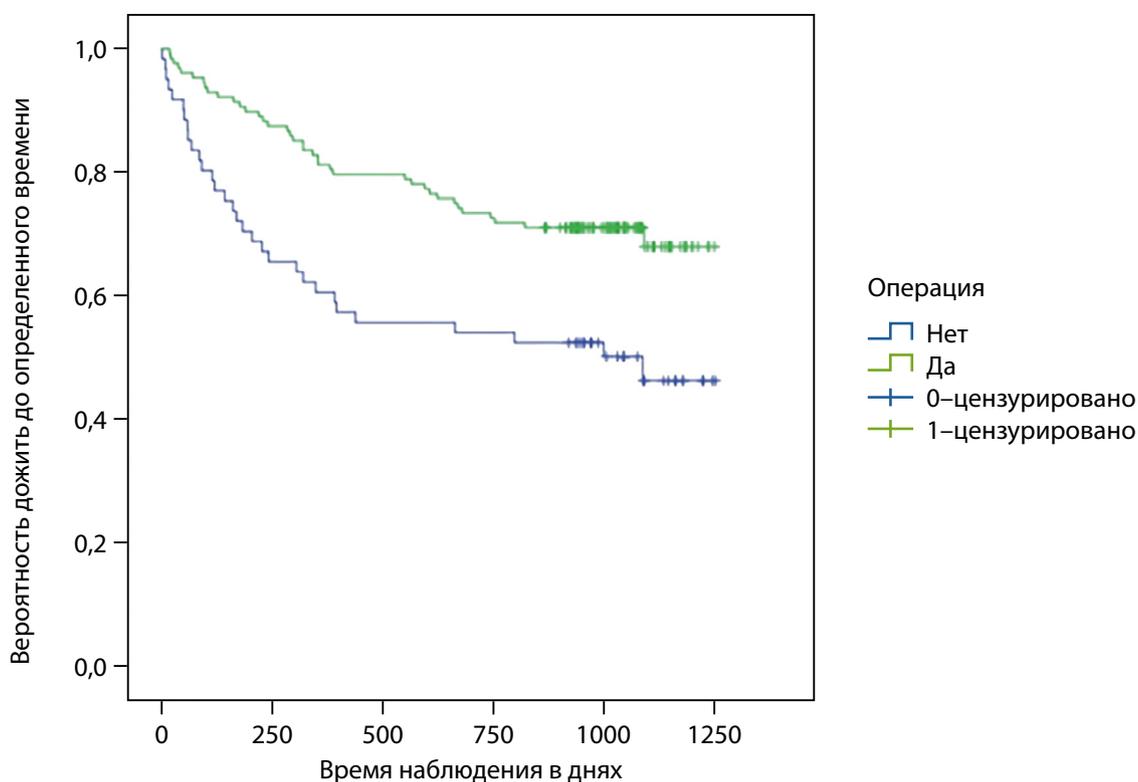
К концу срока наблюдения из 189 пациентов с ППОБК в живых осталось 119, умерло 70 человек. Летальность среди неоперированных была достоверно выше: 50,8% против 30,5% (хи-квадрат Пирсона, p=0,007).

Анализ исхода ППОБК с использованием кривых выживаемости Каплана-Мейера представлен в табл. 2 и на рис. 1. Летальность оперированных пациентов на всем интервале наблюдения (рис. 1) оказалась достоверно ниже, чем неоперированных (p=0,001, логранговый критерий). Различия между группами сравнения были особенно выражены на интервале первых 180 дней (6 месяцев) после ППОБК: в сроки 1, 3 и 6 месяцев летальность у неоперированных пациентов превышала этот показатель по сравнению с оперированными

**Таблица 2.** Кумулятивная летальность среди оперированных и неоперированных пациентов с ППОБ на разных сроках с момента перелома

Срок наблюдения в днях	Летальность среди неоперированных	Летальность среди оперированных	Вероятность дожития среди неоперированных	Вероятность дожития среди оперированных
25	5 (8,2%)	3 (2,3%)	0,918 (0,848–0,988)*	0,977 (0,951–1,00)
90	12 (19,7%)	7 (5,5%)	0,803 (0,701–0,905)	0,945 (0,905–0,985)
180	18 (29,5%)	12 (9,4%)	0,705 (0,587–0,823)	0,906 (0,854–0,958)
392	25 (41%)	26 (20,3%)	0,590 (0,464–0,716)	0,797 (0,725–0,869)
798	29 (47,5%)	36 (28,1%)	0,525 (0,397–0,653)	0,719 (0,639–0,799)
1087	31 (50,8%)	39 (30,5%)	0,463 (0,321–0,605)	0,663 (0,563–0,763)

Примечание: \* 95% доверительный интервал.

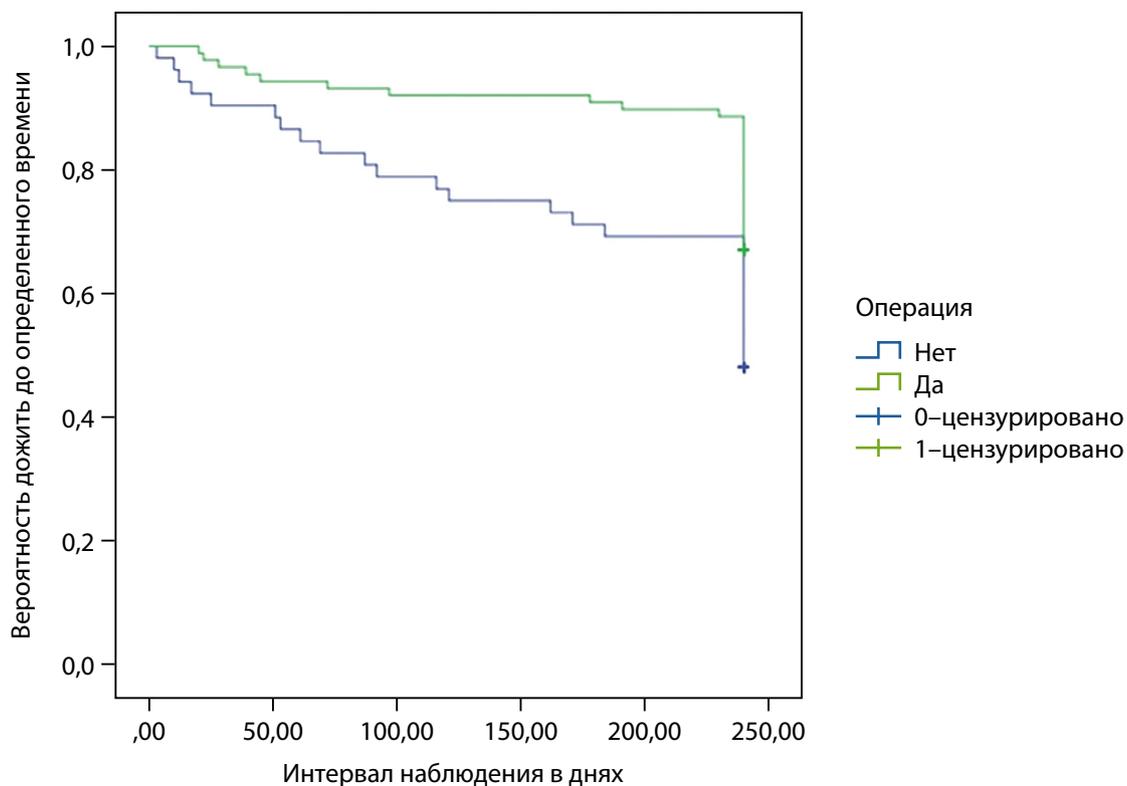


**Рисунок 1.** Кривые выживаемости Каплана-Мейера оперированных и неоперированных пациентов с ППОБ на интервале всего периода наблюдения.

**Примечание.** Достоверные различия ( $p=0,001$ , логранговый критерий). По доверительным интервалам достоверные различия, прослеживались до 392 дня. Вероятность дожить до этого дня (чуть больше года) у неоперированных пациентов была 0,59 (0,464–0,716), у оперированных — 0,79 (0,725–0,869).

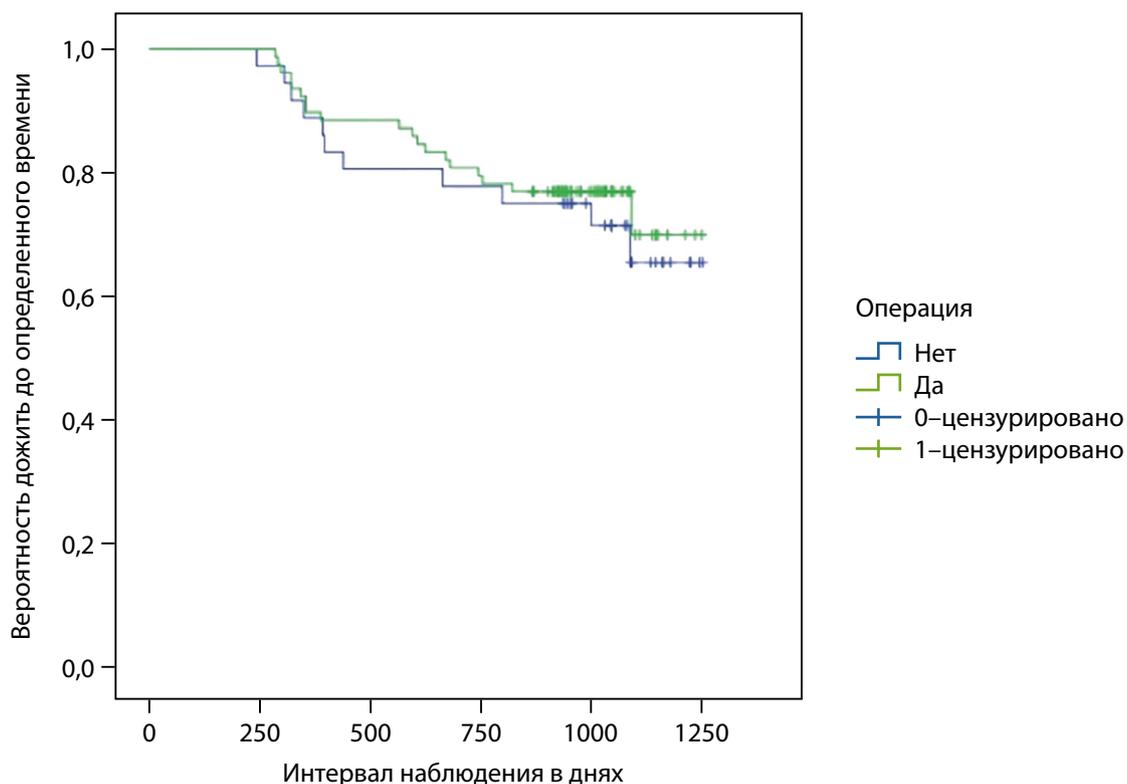
(табл. 2), соответственно, в 3,5, 3,5 и 3,1 раза. В последующие временные интервалы различия становились менее выраженными: спустя год у неоперированных пациентов летальность была выше, чем у оперированных, в 2 раза, а к 3 годам — только в 1,6 раза. Для уточнения периода наибольшего влияния хирургического лечения на снижение летальности, связанной собственно с травмой, кривые выживаемости оценены раздельно на начальном и последующем интервале, (рис. 2, рис. 3). Выявлено, что срок 240 дней (рис. 2) является минимальным, после которого различия становились уже недостоверными. К 240 дню из 128 оперированных выжили 89 человек (88,3%), в то время как из 61 неоперированных — только 41 (67,2%) человек. Летальность, соответственно, составила 11,7 против 32,7%, различия достоверные (кри-

терий Breslow (Generalized Wilcoxon,  $p<0,007$ ). Среднее количество смертей в день на этом интервале в пересчете на 1000 пациентов среди оперированных составила 0,489‰, среди неоперированных — 1,37‰. На последующем интервале (рис. 3) 241–1251 день (смерти на предыдущем интервале при построении кривых не учитывались) из 41 неоперированного выжили 30 (73,2%), умерли 11 человек. Среди оперированных к этому сроку из 113 в живых осталось 89 (78,8%), умерли 24 пациента. В отличие от предыдущего интервала различия между группами были недостоверными (критерий Breslow (Generalized Wilcoxon,  $p=0,58$ ). Также в сравниваемых группах уже существенно не различалось среднее количество смертей в день, составившее, соответственно 0,260‰ и 0,328‰. Сравнимые группы существенно



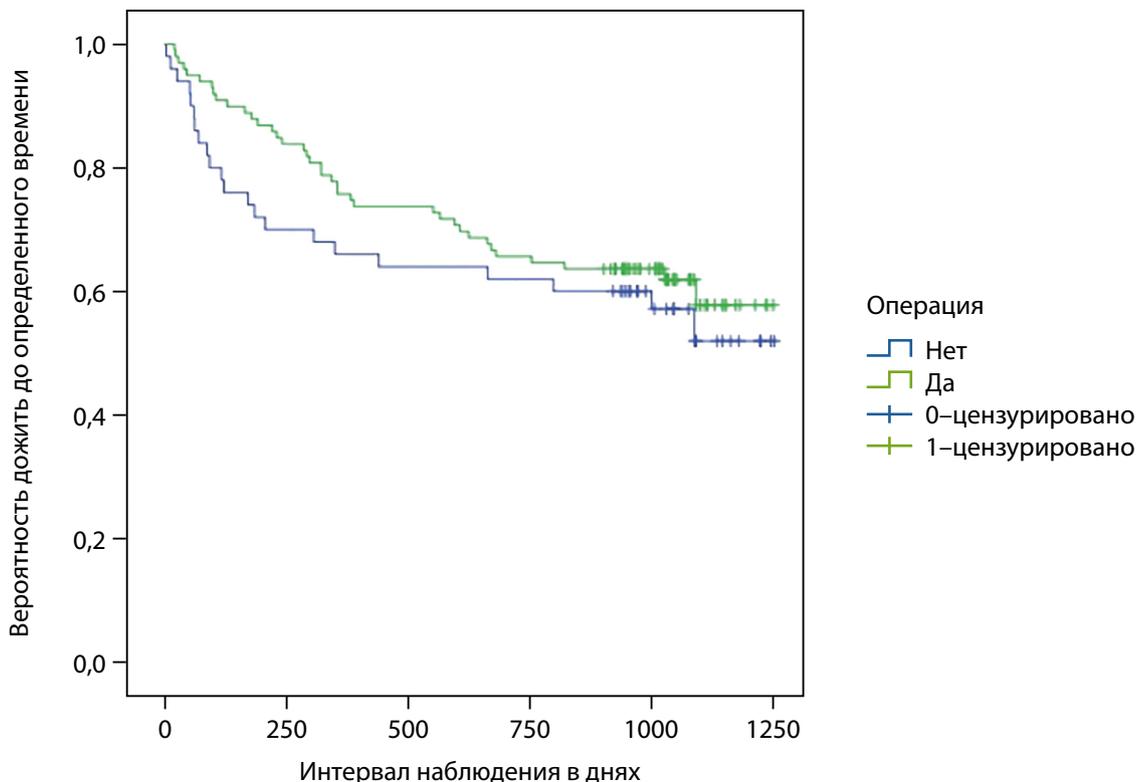
**Рисунок 2.** Кривая выживаемости Каплана-Мейера оперированных и неоперированных пациентов с ППОБ на интервале до 240 дней с момента перелома.

**Примечание.** Критерий Breslow (Generalized Wilcoxon,  $p < 0,007$ ). Срок 240 дней был минимальным, после которого различия становились уже недостоверными.



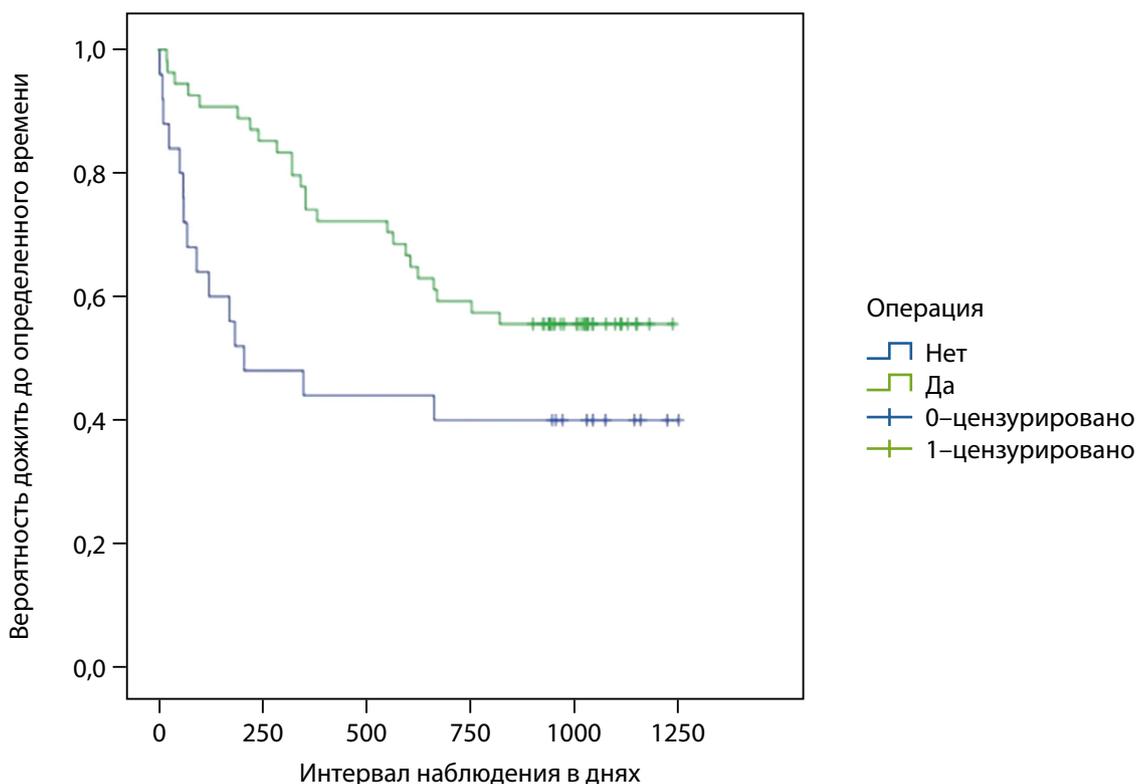
**Рисунок 3.** Кривая выживаемости Каплана Майера оперированных и неоперированных пациентов на интервале 241–1251 день с момента травмы.

**Примечание.** Критерий Breslow (Generalized Wilcoxon,  $p=0,58$ ). На временном интервале 241–1251 день (смерти на предыдущем интервале при построении кривых не учитывались), в отличие от предыдущего интервала различия между группами были уже недостоверными (критерий Breslow (Generalized Wilcoxon,  $p=0,58$ )).



**Рисунок 4.** Кривые выживаемости Каплана-Мейера оперированных и неоперированных пациентов с ППОБК, стратифицированных по индексу Charlson и возрасту.

**Примечание.** Логранговый критерий  $p=0,33$ . Летальность в стратифицированных группах среди неоперированных составила 44 против 38,4% в группе оперированных, различия между группами к концу срока наблюдения оказались недостоверными (логранговый критерий  $p=0,33$ ).



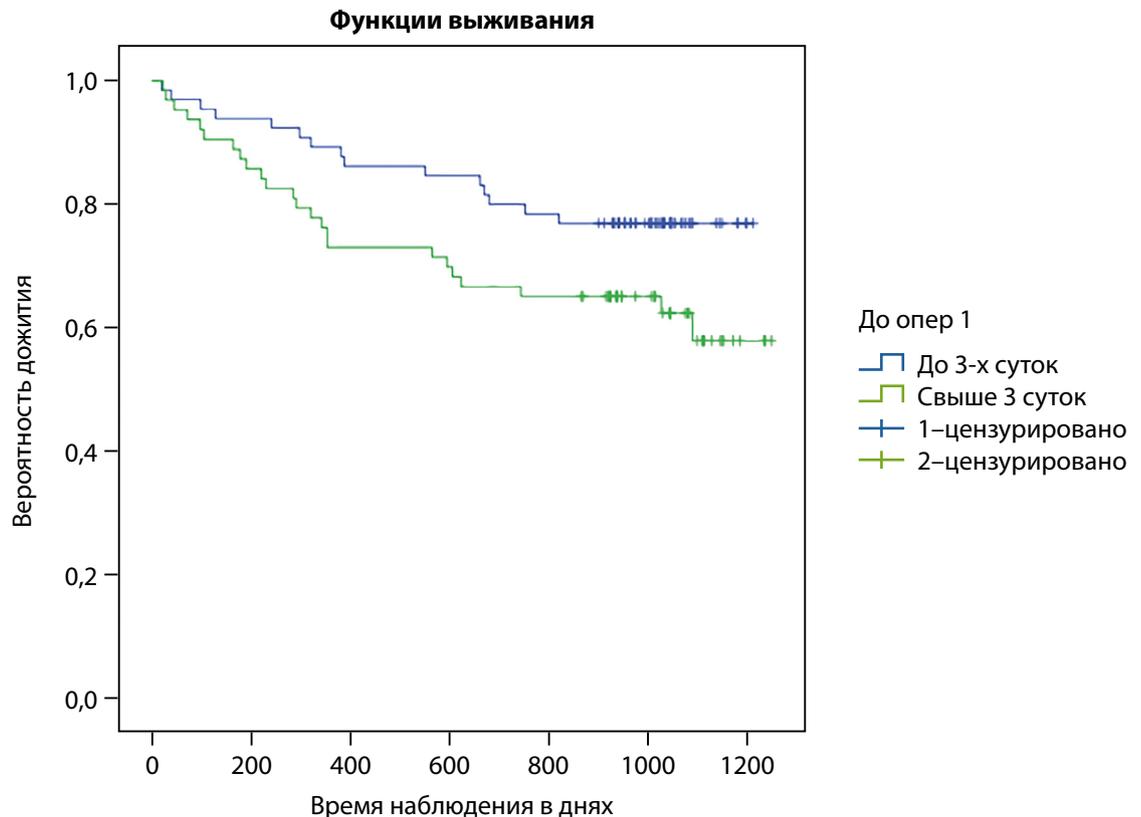
**Рисунок 5.** Кривая выживаемости Каплана-Мейера оперированных и неоперированных пациентов 80 лет и старше, стратифицированных по индексу Charlson и возрасту.

**Примечание.** Различия достоверные Критерий Breslow (Generalized Wilcoxon,  $p<0,003$ ). В группе лиц «80 лет и старше» выявлен достоверный положительный эффект хирургического лечения несмотря на высокий индекс Charlson (медиана 6) включенных в анализ пациентов.

**Таблица 3.** Связь летальности с длительностью дооперационного периода: «до 72» и «свыше 72» часов

Пациенты	Время до операции		Всего
	До 72 часов	Свыше 72 часов	
Число живых	50	39	89
	56,2%	43,8%	100,0%
Число умерших	15	24	39
	38,5%	61,5%	100,0%

**Примечание.** Тенденция к достоверности (хи- квадрат Пирсона,  $p=0,065$ ).



**Рисунок 6.** Кривая выживаемости Каплана-Мейера к концу срока наблюдения при длительности дооперационного периода «до 72 часов» и «свыше 72» часов.

**Примечание.** Логранговый критерий  $p=0,063$ . Отмечена только тенденция к снижению летальности при хирургическом вмешательстве до 72 часов.

не различались по возрасту, но различались по индексу Charlson: среди неоперированных преобладала доля пациентов с более высокими индексами. Для исключения влияния коморбидности на выявленные различия летальности при хирургическом и консервативном лечении пациенты обеих групп были случайным образом стратифицированы по возрасту и индексу Charlson. В анализ урванных групп включено 149 пациентов: 50 человек — неоперированных и 99 — оперированных. Летальность в стратифицированных группах среди неоперированных составила 44 против 38,4% в группе оперированных. При анализе кривых выживаемости ни один из критериев не выявил достоверных различий (рис. 4). По данным литературы [2, 9] и собственным наблюдениям, при ППОБК большее число смертей отмечается у лиц 80 лет и старше, поэтому представлялось

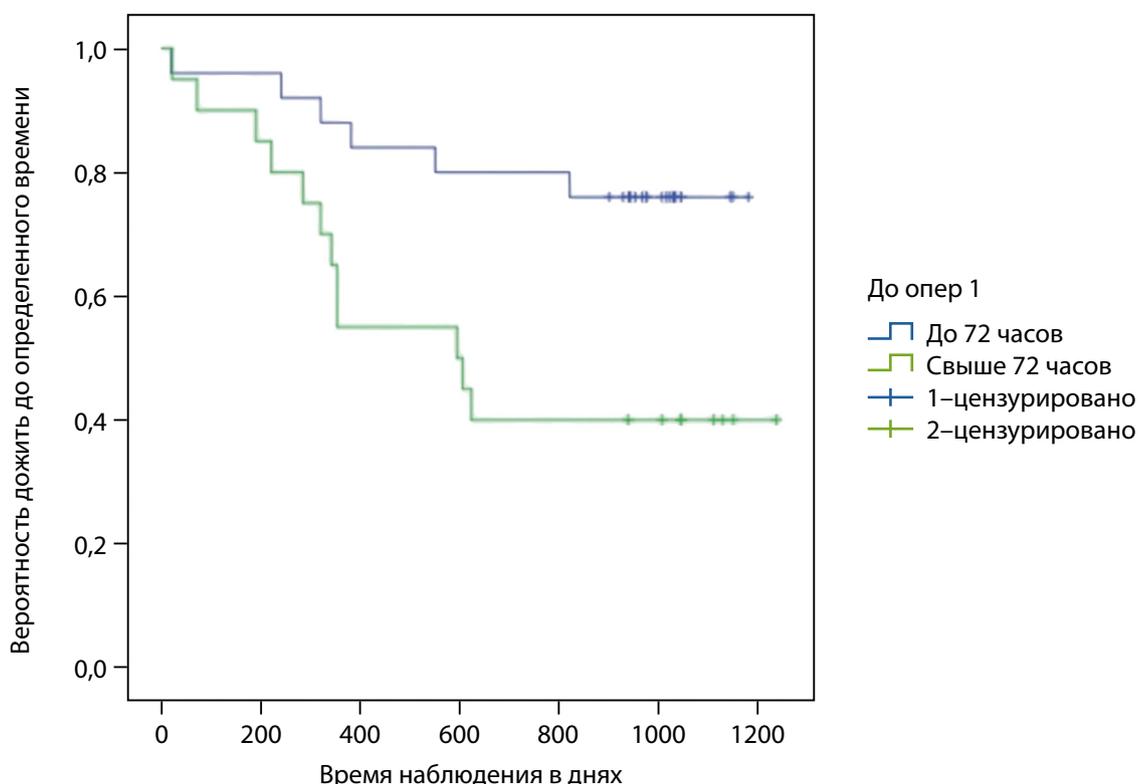
целесообразным оценить влияние вида лечения на летальность отдельно у лиц этой возрастной группы. С этой целью по индексу Charlson и возрасту урваны только пациенты 80 лет и старше. Группы сравнения составили 25 неоперированных и 54 оперированных пациента. Анализ кривых выживаемости (рис. 5) выявил достоверное снижение летальности в группе оперированных (критерий Breslow (Generalized Wilcoxon,  $p<0,003$ ) даже несмотря на высокий индекс Charlson (медиана 6) включенных в анализ пациентов.

Отсутствие эффекта хирургического лечения в общей стратифицированной группе на этом временном интервале (рис. 4), по всей видимости, связано с малой смертностью лиц моложе 80 лет в обеих группах (до 80 лет было 14 случаев смертей, из них 4 случая у оперированных и 10 у неоперированных).

**Таблица 4.** Показатели летальности к концу срока наблюдения при длительности дооперационного периода «до 72» и «свыше 72» часов у пациентов старше 80 лет

Пациенты	Время до операции		Всего
	До 72 часов	Свыше 72 часов	
Число выживших	19	8	27
	70,4%	29,6%	100,0%
Число умерших	6	12	18
	33,3%	66,7%	100,0%

**Примечание.** Достоверная связь (хи- квадрат Пирсона,  $p=0,014$ ).



**Рисунок 7.** Кривые выживаемости Каплана-Мейера в группе пациентов старше 83 лет при сроке дооперационного периода «до 72» и «свыше 72» часов.

**Примечание.** Критерий хи-квадрат, логранговый критерий,  $p=0,012$ . Задержка оперативного вмешательства более 72 часов (критерий хи-квадрат, логранговый критерий,  $p=0,012$ ) приводила к достоверному увеличению летальности у лиц 83 года и старше.

### Влияние длительности дооперационного периода на летальность

Что касается влияния длительности дооперационного периода на летальность, то небольшое число случаев ППОБК, оперированных в первые 24 и 48 часов после травмы, не позволяло оценить раздельно 24, 48 и 72 часа. Поэтому для анализа пациенты были разделены на 2 группы: оперированные до 72 часов и оперированные в срок свыше 72 часов. Связь анализируемых временных промежутков и летальности представлена в (табл. 3). Отмечена только тенденция к снижению летальности при хирургическом вмешательстве до 72 часов.

Анализ кривых Каплана-Мейера (рис. 6) выявил различия только близкие к (логранговый критерий  $p=0,063$ ) к достоверности. Исходя из отмеченной в данном исследовании большей уязвимости лиц старше 83 лет, лица,

моложе этого возраста, были исключены из последующего анализа. В группах сравнения (табл. 4) оказалось 20 (оперированных до 72 часов) и 25 (оперированных после 72 часов) пациентов.

Выявлено (табл. 4, рис. 7), что задержка оперативного вмешательства более 72 часов (критерий Хи-квадрат, логранговый критерий,  $p=0,012$ ) приводила к достоверному увеличению летальности у лиц 83 лет и старше. Отсутствие различий в общей возрастной группе, полагаем, было связано с малым количеством негативных событий (смертей), связанных с ППОБК на интервале наблюдения.

### Клиническая значимость результатов

Ранее хирургическое лечение ППОБК даже у лиц 80 лет и старше, и обремененных коморбидностью,

достоверно снижает летальность на интервале первых 6–8 месяцев за счет уменьшения количества смертей, связанных, собственно, с травмой. Отказ от хирургического лечения ППОБК должен быть очень взвешенным, приниматься индивидуально и только с учетом медицинских противопоказаний.

### Ограничение исследования

Ретроспективный характер исследования, малая выборка пациентов с ППОБК в отдельных возрастных группах.

### Направления дальнейших исследований

Перспективное исследование влияния вида лечения ППОБК на летальность лиц старше трудоспособного возраста.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточная летальность, связанная с событием ППОБК, в течение первого года частично зависит от оказания травматологической помощи: оперативное или консервативное лечение, длительность дооперационного периода [2, 10, 11, 12]. Несмотря на то, что в нашем исследовании 94,2% пациентов были госпитализированы и значительная часть из них прооперирована (67,7%), треть пациентов (32,3%) лечилась консервативно, что позволяло провести сравнение летальности на интервале трех лет после ППОБК. Анализ исходов показал, что консервативное лечение по сравнению с хирургическим характеризуется более высокими показателями летальности. К концу периода наблюдения летальность в группе консервативного лечения составила 50,8 против 30,5% в группе хирургического и оказалась достоверно выше ( $p=0,001$ , логранговый критерий). В сроки 1, 3 и 6 месяцев кумулятивная летальность у неоперированных пациентов, по данным кривых выживаемости, превышала этот показатель по сравнению с оперированными. Так, к 25 дню после перелома летальность в группе консервативного лечения составляла 8,2 против 2,3% в группе оперативного, к 3 месяцам, соответственно, — 19,7 против 5,5%, к 6 месяцам — 29,5% против 9,4% и к 395 дню (чуть больше года) — 41% против 20,3%. По некоторым данным [13], летальность при консервативном лечении через год после ППОБК была выше, чем при хирургическом в 3,84 раза (95% CI: 1,57–9,41).

При практически сплошной госпитализации пациентов с ППОБК [13] годовая летальность при консервативном лечении также оставалась выше, чем при хирургическом: 60,63 против 24,76%. Такие показатели были отмечены и другими авторами, что позволяло говорить о предсказуемости высокой летальности пожилых пациентов с переломом бедра при выборе консервативного метода лечения [14]. В нашем исследовании большинство смертей при ППОБК имели место в первые 6–8 месяцев после события перелома, поэтому справедливо полагать, что и эффект хирургического вмешательства на летальность максимально проявляется на этом временном интервале. Отмеченная достоверно меньшая летальность после хирургического лечения обуславливалась меньшим количеством смертей этой группы на интервале до 240 дня (критерий Breslow (Generalized Wilcoxon),

$p<0,007$ ) с момента травмы. Летальность к этому сроку в группе оперированных составила 11,7 против 32,7% при консервативном лечении, а среднее количество смертей в день в пересчете на 1000 пациентов — 0,489 человека среди оперированных против 1,37 человека среди неоперированных. На последующем интервале наблюдения показатели летальности и средней смертности в день в сравниваемых группах уже существенно не различались. Достоверный эффект хирургического лечения в снижении летальности только в течение первых 6–8 месяцев после перелома свидетельствует, что на этом временном интервале избыточная смертность обусловлена самим событием перелома. Подтверждением этому может служить выравнивание среднего количества ежедневных смертей в сравниваемых группах на последующем временном интервале. По некоторым данным, хирургическое лечение снижает риск смерти от различных причин и в более поздние сроки, вплоть до четырех лет с момента травмы [5].

В анализируемой нами выборке ППОБК группы оперированных и неоперированных пациентов достоверно не различались по полу и возрасту, но среди неоперированных, как отмечалось выше, оказалось достоверно больше пациентов с более высокими индексами Charlson. По всей видимости, имело место «выборочное» хирургическое вмешательство», по аналогии с ранее описанной «выборочной госпитализацией» более молодых и с меньшей коморбидной отягощенностью пациентов с ППОБК [10]. В этой ситуации для объективного сравнения двух методов лечения (консервативное и хирургическое) пациенты были уравнианы не только по возрасту, но и по индексу Charlson. В уравненных группах влияние хирургического лечения на снижение летальности оказалось достоверным только в группе пациентов «80 лет и старше», т.е. лиц, не только более старших, но и обремененных большими значениями индекса Charlson (медиана 6,0) и имеющих в этой связи более высокий риск смерти. Отсутствие достоверных различий в менее пожилых возрастных группах связываем с недостаточным количеством как событий ППОБК, так и смертей на наблюдаемом интервале.

Выявленное положительное влияние хирургического лечения на снижение летальности пациентов 80 лет и старше с высоким индексом Charlson подтверждает необходимость индивидуального и взвешенного подхода к выбору консервативного метода лечения у лиц пожилого и старческого возраста. Тем более, что до настоящего времени, с одной стороны, нет доказательных сведений о благоприятном прогнозе консервативного лечения ослабленных пожилых пациентов с ППОБК [14], с другой — есть доказательства связи консервативного лечения ППОБК таких пациентов с высоким уровнем летальности и осложнений [15, 16].

Из-за небольшого числа случаев ППОБК, оперированных в первые двое суток после травмы, в нашем исследовании не представлялось возможным оценить влияние на летальность таких дооперационных сроков, как 24 и 48 часов. Именно такой временной промежуток с момента травмы до операции рекомендуются в настоящее время отечественными клиническими практиками [6, 7]. В нашем исследовании сравнивались два временных интервала: до 72 и свыше 72 часов. Возможность

такого сравнения ранее была продемонстрирована в работе Lari A. et al. [17], отметивших, что у 61,9% пациентов, умерших в течение 1 года, время до операции превышало 72 часа. При сравнении кривых выживаемости выявлена только тенденция к снижению летальности при вмешательстве до 72 часов (логранговый критерий,  $p=0,063$ ). Так как смерти в нашей выборке чаще были у лиц старше 80 лет, то представлялось целесообразным оценить влияние длительности дооперационного периода на летальность раздельно в двух возрастных группах: до 80 и старше 80 лет. Получены доказательства, что задержка оперативного вмешательства на срок более 72 часов достоверно увеличивает риск смерти у лиц старше 80 лет (критерий хи-квадрат, логранговый критерий,  $p=0,012$ ). Достоверное снижение летальности в группе наиболее уязвимого из-за гериатрической патологии возраста при сроке дооперационного периода менее 72 часов подтверждает, что эффективность хирургического лечения тесно связана с сокращением времени до операции [1]. Имеются убедительные свидетельства, что снижение срока до 48 часов позволяет минимизировать частоту возможных у пожилых лиц тромбозомболических, гипостатических, дыхательных и кардиальных осложнений и тем самым значительно снизить риск смерти [18, 19]. Целесообразность максимального сокращения дооперационного срока продемонстрирована в исследовании Shiga T. et al. [20], выявивших, что при использовании порогового значения 48 часов с момента госпитализации до операции отношение шансов для 30-дневной летальности составляет 1,41 (95% ДИ=1,29–1,54,  $p<0,001$ ), для годичной — 1,32 (95% ДИ=1,21–1,43,  $p<0,001$ ). В то время как отсрочка операции более чем на 48 часов повышает вероятность 30-дневной летальности от всех причин на 41%, годичной — на 32%. В более позднем метаанализе [21] показано, что при хирургическом вмешательстве в первые 24 часа, если нет противопоказаний, по сравнению с вмешательством позднее 24 часов или на интервале 24–36 часов отношение шансов 30-дневной смертности составляет 0,87 (95% ДИ 0,81–0,93;  $p=0,014$ ). Прием антикоагулянтов до ППОБК в настоящее время не рассматривается как фактор возможной задержки операции [22]. Приведенные данные подчеркивают связь положительного эффекта сокращения дооперационного периода со снижением летальности связанной собственно с переломом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что факторы, определяющие летальность лиц пожилого возраста после ППОБК, могут быть сложными для выяснения, как из-за их многогранной природы, так и индивидуальных особенностей пациента. И хотя у пациента с ППОБК потенциально сложно устранить все факторы риска смерти, анализ эффектов ее предикторов на этапе оказания травматологической помощи подтвердил, что госпитализация в хирургический стационар и хирургическое лечение в срок не позднее 72 часов с момента перелома снижает или сводит к минимуму риск смерти, связанной непосредственно с самим событием перелома. Хирургическое лечение достоверно снижает летальность пациентов в первые 6–8 месяцев после ППОБК, в том числе у лиц старше 80 лет и с высоким индексом Charlson. Отказ от хирургического лечения должен приниматься индивидуально и с учетом медицинских противопоказаний, увеличивающих риск смерти от вмешательства у ослабленных пациентов, имеющих ограничение подвижности и тяжелые ментальные нарушения до травмы.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнялась в рамках НИР «Разработка системы (профилактических и лечебных) травматолого-ортопедических мероприятий по обеспечению максимально активного долголетия (образа жизни) у лиц старшей возрастной группы (75+)».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Родионова С.С. — дизайн исследования, концепция статьи, анализ данных и написание; Серополов П.С. — сбор материала, анализ литературы, анализ материала, подготовка статьи к печати; Торгашин А.Н. — анализ материала, обсуждение статьи, внесение в рукопись правки.

«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».

**Благодарности.** Выражаем благодарность к.м.н. С.В. Родионову, оказавшему помощь в проведении статистического анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Barahona M, Barrientos C, Cavada G, Brañes J, Martínez Á, Catalan J. Survival analysis after hip fracture: higher mortality than the general population and delayed surgery increases the risk at any time. *Hip Int.* 2020;30(1):54-58. doi: <https://doi.org/10.1177/1120700020938029>.
- Шубняков И.И., Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Вебер Е.В., Алиев А.Г., Тихилов Р.М. Летальность у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости при консервативном и оперативном лечении // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. — 2022. — №4. — С. 60-68 [Shubnyakov II, Vorontsova TN, Bogopolskaya AS, Veber EV, Aliev AG, Tikhilov RM. Mortality in patients with proximal femur fractures undergoing conservative and surgical treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2022;(4):60-68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202204160>
- Sheehan KJ, Guerrero EM, Tainter D, et al. Prognostic factors of in-hospital complications after hip fracture surgery: a scoping review. *Osteoporos Int.* 2019;30(7):1339-1351. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04976-x>
- Chang W, Lv H, Feng C, et al. Preventable risk factors of mortality after hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2018;52:320e328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.02.061>
- Ireland AW, Kelly PJ, Cumming RG. Risk factor profiles for early and delayed mortality after hip fracture: Analyses of linked Australian Department of Veterans' Affairs databases. *Injury.* 2015;46(6):1028-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.03.006>
- Клинические рекомендации. Перелом проксимального отдела бедренной кости. Утв. МЗ РФ 10.03.2022
- Клинические рекомендации. Патологические переломы, осложняющие течение остеопороза. Утв. МЗ РФ 11.05.2022.
- Серяпина Ю.В., Федяев Д.В., Мусина Н.З. Заболеваемость переломами проксимального отдела бедренной кости пациентов в возрасте 60 лет и старше в Российской Федерации // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* — 2020. — №2. — С. 59-66. [Seryapina YuV, Fedyaev DV, Musina NZ. Incidence of proximal femur fractures in patients aged 60 years and older in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020;(2):59-66. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20204002159>

9. Espinosa KA, Gélvez AG, Torres LP, García MF, Peña OR. Pre-operative factors associated with increased mortality in elderly patients with a hip fracture: A cohort study in a developing country. *Injury*. 2018;49(6):1162-1168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.04.007>
10. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломом проксимального отдела бедра (данные популяционного исследования) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — №3. — С. 7–10. [Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. Analiz sostoyaniya okazaniya meditsinskoj pomoshchi i iskhodov u bol'nykh s perelomom proksimal'nogo otdela bedra (dannye populyatsionnogo issledovaniya). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(3):7-10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201137-10>
11. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Дегтярев А.А., Ганерт О.А. и др. Анализ летальности у пациентов с переломами проксимального отдела бедра // *Остеопороз и остеопатии*. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 3-8. [Ershova OB, Belova KYu, Degtyarev AA, Ganert O.A., et al. Analysis of mortality in patients with a fracture of the proximal femur. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(3):3-8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201533-8>
12. Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Черный А.Ж. Структура контингента больных с переломами проксимального отдела бедра и расчет среднегодовой потребности в экстренном хирургическом лечении // *Травматология и ортопедия России*. — 2016. — Т. 22. — №1. С. 7–20. [Vorontsova TN, Bogopol'skaya AS, Cherny AZ. Cohort structure of patients with proximal femur fractures and estimation of average annual demand for emergency surgical treatment // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;22(1):7-20 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-7-20>
13. van de Ree CLP, De Jongh MAC, Peeters CMM, de Munter L, Roukema JA, Gosens T. Hip Fractures in Elderly People: Surgery or No Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2017;8(3):173-180. doi: <https://doi.org/10.1177/2151458517713821>
14. Loggers SAI, Van Lieshout EMM, Joosse P, Verhofstad MHJ, Willems HC. Prognosis of nonoperative treatment in elderly patients with a hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.08.027>
15. Wijnen HH, Schmitz PP, Es-Safraouy H, Roovers LA, Taekema DG, Van Susante JLC. Nonoperative management of hip fractures in very frail elderly patients may lead to a predictable short survival as part of advance care planning. *Acta Orthop*. 2021;92(6):728-732. doi: <https://doi.org/10.1080/17453674.2021.1959155>
16. Malhotra R, Huq SS, Chong M, Murphy D, Daruwalla ZJ. Outcomes in Nonagenarians with Hip Fractures Treated Conservatively and Surgically. *Malaysian Orthop J*. 2021. doi: <https://doi.org/10.5704/MOJ.2111.004>
17. Lari A, Haidar A, AlRumaidhi Y, Awad M, AlMutairi O. Predictors of mortality and length of stay after hip fractures — A multicenter retrospective analysis. *J Clin Orthop Trauma*. 2022;28:101853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2022>
18. Klestil T, Röder C, Stotter C, et al. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):13933. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32098-7>
19. Yao W, Sun X, Tang W, Wang W, Lv Q, Ding W. Risk factors for hospital-acquired pneumonia in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-023-07123-0>
20. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth*. 2008; 55(3):146-54. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03016088>
21. Welford P, Jones CS, Davies G, et al. The association between surgical fixation of hip fractures within 24 hours and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Bone Jt J*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B7.BJJ-2020-2582.R1>
22. Meinig R, Jarvis S, Orlando A, et al. Is anticoagulation reversal necessary prior to surgical treatment of geriatric hip fractures? *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11:593-599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.10.004>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Родионова Светлана Семеновна**, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела «Метаболические остеопатии и опухоли костей скелета» ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России [**Svetlana S. Rodionova**, MD, PhD, professor]; адрес: Москва, 127299, ул. Приорова 10 [address: Moscow, Priorov st., 10, 127299]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>; eLibrary SPIN: 3529-8052; e-mail: rod06@inbox.ru

**Серополов Петр Сергеевич**, аспирант научного отдела «Метаболические остеопатии и опухоли костей скелета» ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России [Petr S. Seropolov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3766-3516>; e-mail: sps17.10@mail.ru

**Торгашин Александр Николаевич**, к.м.н., ст.н.с. научного отдела «Метаболические остеопатии и опухоли костей скелета» ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России [Alexander N. Torgashin, Cand. Sci. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>; e-mail: Dr.torgashin@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 09.01.2024. Одобрена к публикации: 03.06.2024.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Родионова С.С., Серополов П.С., Торгашин А.Н. Эффекты предикторов летальности на этапе оказания травматологической помощи при переломах проксимального отдела бедренной кости у лиц 50 лет и старше // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13154>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Rodionova SS, Seropolov PS, Torgashin AN. Effects of predictors of mortality at the stage of providing trauma care for fractures of the proximal femur in people 50 years of age and older. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(2):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13154>

## ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С САРКОПЕНИЕЙ У ЛЮДЕЙ В ВОЗРАСТЕ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ



© Ю.А. Сафонова<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГБУ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Дефицит витамина D показал значимую роль в нарушении поддержания мышечной массы и функции скелетных мышц, которые прогрессирующе снижаются у пациентов с саркопенией в пожилом и старческом возрасте.

**ЦЕЛЬ.** Оценить частоту и факторы риска дефицита витамина D и выявить его взаимосвязь с саркопенией у людей в возрасте 65 лет и старше.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 230 человек 65 лет и старше (медиана возраста 75 [68; 79] лет). Выполнены анкетирование с определением психического статуса на этапе скрининга по опроснику Mini-Mental State Examination (MMSE), уровня физической активности по опроснику International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Диагностику саркопении проводили в соответствии с критериями EWGSOP2 (2018 г.). Концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате Architect i2000SR (Abbot, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Люди с дефицитом и без дефицита витамина D не различались по возрасту, полу, уровню физической активности, статусу курения и другим социальным характеристикам ( $p > 0,05$ ). У лиц с недостаточным ИМТ и ожирением дефицит витамина D встречался чаще по сравнению с теми, кто имел нормальную или избыточную массу тела ( $p < 0,001$ ). Вероятная саркопения установлена у 64,8% участников 65 лет и старше, подтвержденная — у 28,7%, тяжелую саркопению наблюдали у 21,3% человек. Дефицит витамина D увеличивал вероятность саркопении в 4,989 (95% ДИ 1,321–12,626;  $p = 0,0420$ ) раза и ассоциировался со слабой мышечной силой (ОШ=2,613; 95% ДИ 1,993–3,270;  $p = 0,00116$ ) и низкой физической работоспособностью по результатам SPPB тестов (ОШ=1,905; 95% ДИ 1,342–2,710;  $p = 0,00034$ ) и теста «Встань и иди» (ОШ=1,364; 95% ДИ 1,003–1,853;  $p = 0,047$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дефицит витамина D, установленный у 58,7% людей в возрасте 65 лет и старше, связан с недостаточным ИМТ и ожирением. У пациентов с саркопенией он выявлялся в 72,7% случаев и ассоциировался с возрастом, ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, недостаточной физической активностью и низкой функцией скелетных мышц.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пожилой возраст; мышечная масса; мышечная сила; функция скелетных мышц; саркопения; дефицит витамина D.

## RISK FACTORS FOR VITAMIN D DEFICIENCY AND ASSOCIATION WITH SARCOPENIA IN PEOPLE 65 YEARS AND OLDER

© Yuliya A. Safonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>The North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>City Clinical Rheumatological Hospital N 25, St. Petersburg, Russian Federation

**BACKGROUND:** Vitamin D deficiency has shown a significant role in the impairment of muscle mass maintenance and skeletal muscle function, which are progressively reduced in sarcopenic patients with sarcopenia in the elderly. However, there are different points of view about the relationship between vitamin D deficiency and sarcopenia.

**AIM:** to assess the frequency and risk factors for vitamin D deficiency and identify the relationship with sarcopenia in people 65 years of age and older.

**MATERIALS AND METHODS:** the study included 230 people 65 years of age and older (median age 75 [68; 79] years) who completed a questionnaire using the Mini-Mental State Examination (MMSE), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Sarcopenia was diagnosed according to EWGSOP2 criteria (2018). 25(OH)D was determined by enzyme immunoassay (Architect i2000SR, Abbot, USA).

**RESULTS:** there were no differences in age, gender, physical activity, smoking and other social characteristics between people with and without vitamin D deficiency ( $p > 0.05$ ). Vitamin D deficiency was detected more often in people with low BMI and obesity ( $p < 0.001$ ). Probable sarcopenia was detected in 64.8% of people 65 years of age and older, confirmed — in 28.7%, severe — in 21.3% of people. Vitamin D deficiency increased the risk of sarcopenia (OR=4.989; 95% CI 1.321–12.626;  $p = 0.0420$ ) and was associated with low muscle strength (OR=2.613; 95% CI 1.993–3.270;  $p = 0.00116$ ), low physical performance according to the results of the SPPB tests (OR = 1.905; 95% CI 1.342–2.710;  $p = 0.00034$ ) and the Timed Up and Go test (OR=1.364; 95% CI 1.003–1.853;  $p = 0.047$ ).

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**CONCLUSION:** vitamin D deficiency was detected in 58.7% of elderly people and was associated with insufficient BMI and obesity. In sarcopenic patients, vitamin D deficiency was detected in 72.7% and was associated with age, BMI less than 25 kg/m<sup>2</sup>, low physical activity and low skeletal muscle function.

**KEYWORDS:** elderly; muscle mass; muscle strength; skeletal muscle function; sarcopenia; vitamin D deficiency.

## ОБОСНОВАНИЕ

Витамин D играет важную роль в регуляции процессов ремоделирования костной ткани, всасывания кальция в кишечнике, а также участвует в поддержании функции многих органов и систем [1]. Выработка витамина D в большей степени происходит в коже под воздействием ультрафиолетового облучения. Дальнейший метаболизм витамина D до его основной циркулирующей формы 25(OH)D и гормональной формы 1,25(OH)<sub>2</sub>D (кальцитриола) происходит в печени и почках соответственно, а также в других тканях [2]. Кальцитриол связывается с рецепторами витамина D (Vitamin D Receptor — VDR), в том числе в мышечной ткани, посредством геномных и негеномных механизмов, что является одним из способов реализации его биологического действия [3, 4]. Геномное действие витамина D обусловлено взаимодействием VDR с ядерной ДНК миобластов, что приводит к пролиферации и дифференцировке мышечных клеток, способствуя увеличению площади поперечного сечения волокон скелетных мышц за счет остановки клеточного цикла. Это является важным шагом для инициации миогенной реакции [5]. Помимо геномного эффекта, кальцитриол оказывает негеномное влияние на мышечную ткань, взаимодействуя с VDR на мембране клеток с активацией протеинкиназы C и фосфолипазы A2 [6], что приводит к открытию кальциевых каналов и поглощению цитоплазматического кальция митохондриями волокон скелетных мышц [7]. В результате этих процессов происходит сокращение мышечных волокон, преимущественно II типа, которые синтезируют энергию посредством анаэробных процессов [8]. Кроме того, витамин D подавляет экспрессию миостатина, отрицательного регулятора мышц, предотвращая мышечную дегенерацию и улучшая мышечную силу [9].

Из этого следует, что низкий уровень витамина D приводит к деструкции мышечных волокон, что может отражаться на поддержании мышечной массы и функции скелетных мышц, которые прогрессирующе снижаются у пациентов с саркопенией в пожилом и старческом возрасте. Однако существуют разные точки зрения о взаимосвязи дефицита витамина D и саркопении.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту и факторы риска дефицита витамина D и выявить его взаимосвязь с саркопенией у людей в возрасте 65 лет и старше.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

#### Место проведения

Исследование проводилось в СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25» г. Санкт-Петербурга.

### Время исследования

Январь 2017–декабрь 2020 гг.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

**Популяция:** в исследование включены лица в возрасте 65 лет и старше, обратившиеся за консультативной помощью в медицинское учреждение г. Санкт-Петербурга.

**Критерии включения:** амбулаторные пациенты, способные к самообслуживанию и ведению хозяйства в возрасте 65 лет и старше.

**Критерии исключения:** пациенты с когнитивными нарушениями; лица, имевшие хронические заболевания с выраженной органной недостаточностью или функциональными нарушениями в стадии декомпенсации; с мальабсорбцией, целиакией, гормонально активными заболеваниями щитовидной и паращитовидной желез, надпочечников и гипофиза, онкологическими, острыми и хроническими инфекционными заболеваниями; любые клинически значимые нарушения или заболевания, затруднявшие передвижение и самообслуживание, в том числе переломы нижних конечностей в течение 6 месяцев до начала исследования; лица, нуждавшиеся в посторонней помощи или принимавшие лекарственные препараты, влияющие на функцию скелетных мышц и повышающие риск падений, а также средства или биологически активные добавки, содержащие витамин D в дозе более 800 МЕ в сутки, в течение 12 месяцев до начала исследования.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Случайная выборка.

### Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты были опрошены по разработанной многоаспектной анкете с учетом целей настоящего исследования с применением опросников. Для оценки психического статуса на этапе скрининга использовался опросник MMSE (Mini-Mental State Examination). Лица, набравшие менее 24 баллов, исключались из исследования. Русскоязычная версия опросника доступна на открытом интернет-ресурсе [URL: <https://www.parinc.com/products/rkey/237>]. Уровень физической активности пациентов изучали с помощью опросника IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Была использована краткая форма опросника, состоящая из 7 вопросов, для оценки времени, затрачиваемого на выполнение физических нагрузок (от умеренных до энергичных) и бездействие (время, проведенное дома на диване). При значении результатов анкетирования пациентов менее 7 баллов устанавливалась

низкая физическая активность. Русскоязычная версия опросника доступна на открытом интернет-ресурсе [URL: <https://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>]. Диагностику саркопении проводили в соответствии с критериями EWGSOP2 (2018 г.). Вероятную саркопению выявляли по результатам низких значений мышечной силы, которую оценивали с помощью кистевого динамометра «Jamar-00105» («Sammons Preston Inc.», США). Подтвержденную саркопению устанавливали по индексу аппендикулярной мышечной массы (ИАММ), измерение которой проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате «HOLOGIC Explorer QDR» (HOLOGIC, США). Тяжелую саркопению выявляли по результатам функциональных тестов: комплекса SPPB тестов (Short physical performance battery) и теста «Встань и иди». Лабораторное обследование состояло из клинического и биохимического анализа крови с определением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на аппарате Architect i2000SR (Abbot, США). Адекватный уровень витамина D соответствовал значениям, равным или превышающим 75 нмоль/л (30 нг/мл), недостаточность — в интервале 50–75 нмоль/л (20–30 нг/мл), дефицит — ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл) в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.).

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10 Лицензия BXXR310F964808FA-V). Гипотезу о нормальном распределении изучаемых показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные

представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей [Q1; Q3]. Качественные показатели изложены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение результатов между двумя независимыми группами проводили, используя U-тест Манна-Уитни и критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат), значимость и статистику F-теста Фишера в модификации Уэлча при проведении параметрического дисперсионного анализа. При апостериорном сравнении групп определяли значимость критерия Тьюки для неравных N. Многофакторный анализ проводился с использованием метода логистического регрессионного анализа, построения классификационных деревьев. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

### Этическая экспертиза

Работа являлась частью научной темы №НИОКТР АААА-А19-119021190150-6, УДК 616-002.77 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и одобрена комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №18 от 19.09.2019), а также локальным этическим Комитетом СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25» (протокол №11 от 14.12.2013).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 230 человек 65 лет и старше (70 мужчин и 160 женщин), медиана возраста которых составила 75 [68; 79] лет. Характеристика участников представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Социально-демографическая характеристика обследуемой выборки людей 65 лет и старше, n (%), Me [Q1; Q3]

Показатель	Количество, n (%)
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	75 [68; 79]
- 65–74	112 (48,7)
- 75–84	101 (43,9)
- 85 и старше	17 (7,4)
Женщины	160 (69,6)
Мужчины	70 (30,4)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	25,5 [23,7; 30,2]
- <18,5	51 (22,2)
- 18,5–24,9	66 (28,7)
- 25–29,9	57 (24,8)
- ≥30	56 (24,3)
Образование	
- начальное	13 (5,7)
- среднее	98 (42,6)
- высшее	119 (51,7)
Проживание	
- в семье	128 (55,7)
- одинокое проживание	102 (44,3)
Статус курения	
- некурящие	219 (95,2)
- курящие на момент исследования	11 (4,8)
Социальный статус	
- работающие	26 (11,3)
- неработающие на момент исследования	204 (88,7)
Наличие группы инвалидности	176 (76,5)

**Таблица 2.** Сравнительный анализ социально-демографических показателей у людей в возрасте 65 лет и старше в зависимости от наличия дефицита витамина D, n (%), Me [Q1; Q3]

Показатель	Пациенты с дефицитом витамина D (n=135)	Пациенты без дефицита витамина D (n=95)	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	75 [70; 77]	74 [72; 76]	0,535*
- 65–74 года	63 (46,7)	49 (51,6)	0,464**
- 75–84 года	59 (43,7)	42 (44,2)	0,940**
- 85 лет и старше	13 (9,6)	4 (4,2)	0,122**
Женщины	95 (70,4)	66 (69,5)	0,884**
Мужчины	40 (29,6)	29 (30,5)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	24,6 [22,9; 27,5]	25,3 [23,1; 27,7]	0,940*
- менее 25 кг/м <sup>2</sup>	86 (63,7)	38 (40,0)	<0,001**
- 25 кг/м <sup>2</sup> и более	49 (36,3)	57 (60,0)	<0,001**
Образование			
- среднее и начальное	69 (51,1)	42 (44,2)	0,303**
- высшее	66 (48,9)	53 (55,8)	
Одинокое проживание	63 (46,7)	39 (41,1)	0,304**
Проживание в семье	72 (53,3)	56 (58,9)	
Курильщики на момент исследования	5 (3,7)	6 (6,3)	0,361**
Некурящие	130 (96,3)	89 (93,7)	
Не работающие	119 (88,1)	84 (88,4)	0,950**
Работающие на момент исследования	16 (11,9)	11 (11,6)	
Наличие группы инвалидности	103 (76,3)	73 (76,8)	0,924**
Физическая активность, IPAQ балл, Me [Q1; Q3]	6 [5; 6]	6 [5; 6]	
- низкая	98 (72,6)	69 (72,6)	0,296*
- высокая	37 (27,4)	26 (27,4)	0,995**
Занятия физическими упражнениями, минут в неделю, Me [Q1; Q3]	35 [32; 42]	35 [32; 43]	0,360*

**Примечание:**\* — значимость критерия Манна-Уитни; \*\* — значимость критерия  $\chi^2$ .

В исследовании участвовали 48,7 и 43,9% лиц 65–74 и 75–84 лет соответственно, 7,4% — в возрасте 85 лет и старше. Высшее образование было у 51,7% обследованных, 44,3% проживали одиноко в своих квартирах. О наличии инвалидности сообщили 176 участников (76,5%), большинство которых имели 3 группу, работающих было 26 человек (11,3%). Дефицит витамина D установлен у 58,7% людей в возрасте 65 лет и старше.

С целью выявления факторов, связанных с дефицитом витамина D, проведен анализ социально-демографических показателей в изучаемой выборке людей в возрасте 65 лет и старше (табл. 2).

Люди с дефицитом и без дефицита витамина D не различались по возрасту, полу и медиане ИМТ ( $p>0,05$ ). В то же время у лиц с недостаточным ИМТ (менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (30 кг/м<sup>2</sup> и более) дефицит витамина D встречался чаще по сравнению с теми, кто имел нормальную или избыточную массу тела (ИМТ 18,5–30 кг/м<sup>2</sup>), ( $p<0,001$ ). Не было установлено связи между дефицитом витамина D и социальными факторами, а также статусом курения на момент исследования ( $p>0,05$ ). Уровень физической активности по опроснику IPAQ и время, затраченное на выполнение физических упражнений, не различались у людей обеих групп ( $p>0,05$ ).

В ходе обследования у 64,8% людей 65 лет и старше установлена вероятная саркопения, подтвержденная — у 28,7%, тяжелую саркопению наблюдали у 21,3% человек. У пациентов с саркопенией дефицит витамина D встречался чаще по сравнению с лицами без саркопении (72,7% против 53,0%,  $p=0,007$ ). Медиана уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с саркопенией составляла 15,1 [8,9; 19,9] нг/мл, а у лиц без саркопении — 20,0 [15,2; 25,8] нг/мл ( $p<0,01$ ).

Проведен сравнительный анализ факторов, потенциально связанных с дефицитом витамина D у пациентов с саркопенией и без нее (табл. 3).

По результатам однофакторного анализа дефицит витамина D чаще выявлялся у лиц с саркопенией в возрасте 85 лет и старше ( $p=0,040$ ), с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) и низкой физической активностью ( $p=0,038$ ) по сравнению с теми, у кого саркопения не была диагностирована. Пациенты обеих групп не различались по полу, статусу курения и социальным факторам ( $p>0,05$ ).

Проведен сравнительный анализ диагностических компонентов саркопении у людей с разным статусом витамина D (табл. 4).

У людей с дефицитом витамина D медиана мышечной силы была ниже (15 [13; 17] кг;  $p<0,001$ ), а мышечная масса, рассчитанная по ИАММ, была меньше

**Таблица 3.** Сравнительная оценка факторов, потенциально связанных с дефицитом витамина D у людей в возрасте 65 лет и старше в зависимости от наличия саркопении, n (%), Me [Q1; Q3]

Показатель	Уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл		P
	Наличие СП (n=48)	Отсутствие СП (n=87)	
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	76 [68; 80]	74 [67; 78]	0,025*
- 65–74 года	16 (33,3)	47 (54,0)	0,022**
- 75–84 года	24 (50,0)	35 (40,2)	0,274**
- 85 лет и старше	8 (16,7)	5 (5,8)	0,040***
Женщины	36 (75,0)	69 (79,3)	0,565**
Мужчины	12 (25,0)	18 (20,7)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	19,7 [19,1; 22,5]	20,8 [19,7; 21,5]	0,265*
- менее 25 кг/м <sup>2</sup>	41 (85,4)	28 (32,2)	<0,001**
- 25 кг/м <sup>2</sup> и более	7 (14,6)	59 (67,8)	<0,001**
Образование			0,204**
- среднее и начальное	21 (43,7)	48 (55,2)	
- высшее	27 (56,3)	39 (44,8)	
Одинокое проживание	19 (39,6)	44 (50,6)	0,221**
Проживание в семье	29 (60,4)	43 (49,4)	
Курильщики на момент исследования	1 (2,1)	4 (4,6)	0,460***
Некурящие	47 (97,9)	83 (95,4)	
Не работающие	42 (87,5)	77 (88,5)	0,863***
Работающие на момент исследования	6 (12,5)	10 (11,5)	
Наличие группы инвалидности	36 (75,0)	67 (77,0)	0,793**
Физическая активность, IPAQ балл, Me [Q1; Q3]	5 [3; 5]	6 [4; 7]	
- низкая	40 (83,3)	58 (66,7)	0,048*
- высокая	8 (16,7)	29 (33,3)	0,038**

**Примечание:**\* — значимость критерия Манна-Уитни; \*\* — значимость критерия  $\chi^2$ ; \*\*\* — значимость критерия Фишера.**Таблица 4.** Мышечная сила, мышечная масса и физическая работоспособность у пациентов в зависимости от статуса витамина D в сыворотке крови (Me [Q1; Q3])

Показатель	Статус витамина D			P	Апостериорное сравнение групп**, ^		
	Оптимальный (1) (n = 25)	Недостаточность (2) (n = 70)	Дефицит (3) (n = 135)		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Мышечная сила, кг, Me [Q1; Q3]	22,0 [20,0; 25,0]	18,0 [15,0; 19,0]	15,0 [13,0; 17,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИАММ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	6,9 [6,11; 7,21]	6,1 [5,01; 6,94]	5,0 [4,03; 6,13]	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01
SPPB тест, балл, Me [Q1; Q3]	10,0 [10,0; 11,0]	9,0 [7,0; 10,0]	7,0 [6,0; 9,0]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Скорость ходьбы, м/с, Me [Q1; Q3]	0,85 [0,80; 0,91]	0,71 [0,61; 0,80]	0,64 [0,54; 0,76]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Тест «Вставание со стула», с, Me [Q1; Q3]	12,84 [11,48; 14,16]	15,58 [13,30; 18,73]	17,98 [14,85; 22,43]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Тест «Встань и иди», с, Me [Q1; Q3]	10,56 [9,04; 12,37]	11,32 [9,22; 14,27]	13,49 [10,69; 16,01]	<0,001	0,041	<0,001	<0,001

**Примечание:**

\* — значимость и статистика F-теста Фишера в модификации Уэлча при проведении параметрического дисперсионного анализа;

\*\* — при сравнении величин  $M \pm \sigma$ , p — значимость критерия Тьюки для неравных N;^ — при сравнении величин  $M \pm \sigma$ , p — значимость критерия Манна-Уитни.

**Таблица 5.** Функция скелетных мышц, связанная с дефицитом витамина D у людей в возрасте 65 лет и старше при проведении логистического регрессионного анализа

Переменные в уравнении	Регрессионный коэффициент b	ОШ Exp (b)	95% ДИ для Exp (b)	p
Мышечная сила менее 16 кг у женщин и 27 кг у мужчин	0,961	2,613	1,993–3,270	0,00116
Результат SPPB тестов менее 9 баллов	0,644	1,905	1,342–2,710	0,00034
Результат теста «Встань и иди» 20 с и более	0,310	1,364	1,003–1,853	0,047

(5 [4,03; 6,13] кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) по сравнению с лицами с недостаточностью и адекватным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Низкие результаты SPPB теста и его компонентов, а также теста «Встань и иди», оценивающих функцию скелетных мышц, у пациентов с дефицитом витамина D встречались чаще, чем у лиц без дефицита ( $p < 0,001$ ).

Для оценки связи между дефицитом витамина D и диагностическими компонентами саркопении была проведена логистический регрессионный анализ (табл. 5).

У людей с дефицитом витамина D мышечная сила была в 2,613 (95% ДИ 1,993–3,270) раза меньше ( $p = 0,00116$ ), а физическая работоспособность хуже по результатам комплекса SPPB тестов в 1,905 (95% ДИ 1,342–2,710;  $p = 0,00034$ ) раза и теста «Встань и иди» в 1,364 (95% ДИ 1,003–1,853;  $p = 0,047$ ) раза. Метод построения классификационных деревьев позволил установить пороговую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови менее 21 нг/мл, при которой вероятность саркопении увеличилась в 4,989 (95% ДИ 1,321–12,626) раза ( $p = 0,0420$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

У людей пожилого и старческого возраста дефицит витамина D связан как с эндогенными факторами (нарушением синтеза витамина D с возрастом), так и с внешними причинами [10].

В исследованиях по изучению дефицита витамина D у пожилых людей существуют разные точки зрения о его связи с возрастом и полом. В представленной нами работе на репрезентативной выборке людей 65 лет и старше с мощностью исследования 85% дефицит витамина D выявлялся в 58,7% случаев. Однако лица с дефицитом и без дефицита витамина D не различались по возрасту и полу ( $p > 0,05$ ). Тем не менее, по данным P. Lips et al., в странах Европы и Ближнего Востока уровень 25(OH)D в сыворотке крови был ниже не только у людей старше 70 лет по сравнению с лицами более молодого возраста, но и у женщин по сравнению с мужчинами [11]. В исследовании M.F. Carrillo-Vega et al. дефицит витамина D выявлен у 37,3% людей старше 60 лет, среди которых 65% были женщины [12]. В свою очередь, в опубликованной ранее нашей работе было показано, что дефицит витамина D в возрасте 85 лет и старше выявлялся чаще, чем у лиц в 65–74 года (77,5% против 41,2%,  $p = 0,0002$ ), но его частота была одинаковой у мужчин и женщин [13]. В то же время в систематическом обзоре J. Hilger et al., в который включены 195 исследований с общим количеством участников около 170 тыс. человек из 44 стран,

не было найдено существенных различий в концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у пожилых и молодых людей, у мужчин и женщин в разных уголках мира. Однако гетерогенность данных не позволила сделать однозначный вывод о различиях в статусе витамина D [14].

Еще одним фактором дефицита витамина D является ожирение, при котором происходит депонирование витамина D в жировой ткани с уменьшением его концентрации в сыворотке крови [15]. Было установлено, что с повышением ИМТ на каждый 1 кг/м<sup>2</sup> от исходных данных отмечалось снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на 1,15% [16]. A. R. Sousa-Santos et al. проводили оценку обеспеченности витамином D у тучных пожилых и показали, что риск дефицита витамина D оказался выше у людей с ожирением в 1,74 раза (95% ДИ: 1,06–2,86) и увеличенным объемом талии в 3,46 раза (95% ДИ: 1,95–6,15) по сравнению с лицами без ожирения и с нормальным объемом талии [17]. В систематическом обзоре и метаанализе M. Pereira-Santos et al., в который вошли 23 исследования, установлено, что у людей с ожирением распространенность дефицита витамина D была больше по сравнению с лицами с избыточным и нормальным ИМТ независимо от возраста и географического проживания [18].

Имеются работы, показавшие, что на уровень витамина D также может влиять низкая масса тела. Так, в одномоментном исследовании J. Chen et al. с включением 6014 человек установлено, что у пожилых женщин с ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> дефицит витамина D встречался чаще, чем у лиц с нормальным ИМТ (OR=1,2; 95% ДИ: 1,04–1,46,  $p = 0,0259$ ), однако у мужчин аналогичных результатов получено не было [19]. В нашей работе, несмотря на практически равное количество пациентов с разным ИМТ, дефицит 25 (OH)D в сыворотке крови встречался чаще у тех, у кого ИМТ был менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>, а также равнялся 30 кг/м<sup>2</sup> и более по сравнению с лицами с нормальной и избыточной массой тела ( $p < 0,001$ ). При этом A.F. Alharbi et al. и J. Głogowska-Szeląg et al. не выявили значимой связи между разными категориями ИМТ и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови у пожилых людей ( $p > 0,05$ ) [20, 21]. Однако в эти исследования были включены либо только мужчины, либо женщины, что могло повлиять на конечный результат.

В литературных источниках представлены данные о связи между физической активностью и статусом витамина D. Например, в одном исследовании у пожилых людей с высокой физической активностью дефицит витамина D наблюдался реже по сравнению с теми, кто имел низкую физическую активность ( $p = 0,001$ ) [22]. В другом

исследовании у людей старше 60 лет с гиподинамией риск дефицита витамина D был в 1,74 (95% ДИ 1,31–2,23) раза выше по сравнению с физически активными лицами [12]. Однако нам не удалось установить связь между физической активностью и наличием дефицита витамина D у людей в возрасте 65 лет и старше.

В других исследованиях прослеживалась связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и социальными характеристиками людей старшего возраста. Так, в одной работе низкие значения витамина D в сыворотке крови ассоциировались с курением на момент исследования (ОШ=2,21; 95% ДИ 1,47–3,39) и образованием (ОШ=1,1; 95% ДИ 1,06–1,13) [12], а в метаанализе с включенными 25 когортными исследованиями концентрация 25(OH)D у курильщиков была ниже, чем у некурящих (SMD -0,24; 95% ДИ: от -0,31 до -0,17;  $p < 0,001$ ). Однако авторами метаанализа выявлена высокая гетерогенность исследований [23]. В представленной нами работе пациенты как с дефицитом витамина D, так и без него не различались по статусу курения и другим социальным характеристикам ( $p > 0,05$ ).

Хотя биологическая роль витамина D в функции скелетных мышц широко исследована, существуют разные точки зрения о его взаимосвязи с саркопенией. В метаанализе J. Luo et al., в который включены 12 исследований, показано, что пациенты с саркопенией имели более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с лицами без саркопении вне зависимости от методов исследования витамина D, измерения мышечной массы и наличия ожирения [24]. В 2023 г. в исследовании Британского биобанка, в который включены 295 489 участников в возрасте 60 лет и старше, при проведении менделеевской рандомизации показано, что риск саркопении оказался в 1,74 (95% ДИ 1,17–2,59) раза выше при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 10 нг/мл против 20 нг/мл. Авторы наблюдали обратную связь между генетически предсказанной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и мышечной силой ( $p = 0,004$ ), скоростью ходьбы ( $p < 0,001$ ), а также индексом мышечной массы ( $p = 0,004$ ) [25].

В литературе представлены работы, не только изучающие связь между витамином D и саркопенией, но и ее диагностическими компонентами, применяемыми для выявления заболевания. Так, в исследовании N. Aspell et al. дефицит витамина D являлся фактором риска слабой мышечной силы (ОР=1,44; 95% ДИ: 1,22–1,71;  $p < 0,001$ ) и низкой физической работоспособности (ОР=1,65; 95% ДИ: 1,31–2,09;  $p < 0,001$ ) [26]. В двух других работах у людей с низкими значениями 25(OH)D в сыворотке крови также наблюдались наихудшие показатели функции скелетных мышц [27, 28], а в поперечном исследовании M.K. Kim et al. продемонстрирована слабая положительная корреляция между витамином D и индексом мышечной массы ( $r = 0,157$ ;  $p < 0,001$ ) [29]. В то же время в когортном исследовании C. Matheï et al. не обнаружено связи между низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и нарушением физической работоспособности, а также снижением мышечной силы [30]. Следует отметить, что в данном исследовании принимали участие люди в возрасте 80 лет и старше. В настоящей работе у людей с дефицитом витамина D вероятность саркопении увеличивалась в 4,989 (95% ДИ 1,321–12,626;  $p = 0,0420$ ) раза, которая, по результатам логистического регрессионного

анализа, ассоциировалась со слабой мышечной силой (ОШ=2,613; 95% ДИ 1,993–3,270;  $p = 0,00116$ ) и низкой физической работоспособностью по результатам комплекса SPPB тестов (ОШ=1,905; 95% ДИ 1,342–2,710;  $p = 0,00034$ ) и теста «Встань и иди» (ОШ=1,364; 95% ДИ 1,003–1,853;  $p = 0,047$ ). Кроме того, по данным однофакторного анализа, дефицит витамина D чаще выявлялся у лиц с саркопенией в возрасте 85 лет и старше ( $p = 0,040$ ), с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) и низкой физической активностью ( $p = 0,048$ ). Мы не нашли различий по полу, статусу курения и другим социальным характеристикам у пациентов обеих групп ( $p > 0,05$ ). В то же время в нашем раннем исследовании низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выявлен у 97% пациентов с саркопенией. Однако в данном исследовании оценивался не только дефицит, но и недостаточность витамина D, а диагностика саркопении проводилась по критериям EWGSOP (2010 г.) первого созыва [31]. В свою очередь в исследовании T. Sha et al. не было найдено связи между дефицитом витамина D и курением ( $p = 0,526$ ), приемом алкоголя ( $p = 0,837$ ), физической активностью ( $p = 0,122$ ), а также ИМТ ( $p = 0,067$ ) у пациентов с саркопенией [25]. По данным J. Mendes et al. дефицит витамина D наблюдался у пациентов с саркопенией вне зависимости от пола, но у мужчин эти показатели были ниже (ОШ=3,24; 95% ДИ: 1,56–6,73), чем у женщин (ОШ=2,72; 95% ДИ: 1,37–5,41). Однако саркопению в этом исследовании оценивали только по мышечной силе и скорости ходьбы как одного из компонентов комплекса SPPB тестов [28]. В другом исследовании у лиц с саркопенией дефицит витамина D ассоциировался только с мужским полом (ОШ=1,85, 95% ДИ: 1,27, 2,69,  $p < 0,01$ ) [32].

### Клиническая значимость результатов

В представленном исследовании выявлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и функцией скелетных мышц, определяющей тяжесть саркопении. Полученные данные подтверждают необходимость приема колекальциферола с целью коррекции выявленного дефицита витамина D и снижения риска развития саркопении.

### Ограничения исследования

Отбор пациентов проводили среди городских жителей, обратившихся за медицинской помощью в специализированное учреждение, и результаты не могут быть применимы для сельских жителей и лиц, прикрепленных к врачебно-терапевтическому участку поликлиники. Небольшой размер участников в возрасте 85 лет и старше не позволяет в полной мере судить о частоте дефицита витамина D у этой категории людей.

### Направления дальнейших исследований

Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки эффективности приема колекальциферола в улучшении функции скелетных мышц у пациентов с саркопенией.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дефицит витамина D, установленный у 58,7% людей в возрасте 65 лет и старше, связан с недостаточным ИМТ и ожирением. У пациентов с саркопенией

он выявлялся в 72,7% случаев и ассоциировался с возрастом, ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, недостаточной физической активностью и низкой функцией скелетных мышц.

### 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.** Работа выполнена в рамках диссертационного исследования автора, который выразил свое согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Editorial: Classic and pleiotropic actions of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(2):217-230. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00341>
- Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endotext. South Dartmouth (MA)*: MDText.com, Inc.; 2021
- Montenegro KR, Cruzat V, Carllesi R, Newsholme P. Mechanisms of vitamin D action in skeletal muscle. *Nutr Res Rev*. 2019;32(2):192-204 doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422419000064>
- Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20. — №3. — С. 90–101. [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
- Olsson K, Saini A, Strömberg A, et al. Evidence for Vitamin D Receptor Expression and Direct Effects of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  in Human Skeletal Muscle Precursor Cells. *Endocrinology*. 2016;157(1):98-111. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1685>
- Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*. 2016;8(3):135. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8030135>
- Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(4):825-839. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04104-x>
- Talbot J, Maves L. Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2016;5(4):518-534. doi: <https://doi.org/10.1002/wdev.230>
- Girgis CM, Cha KM, So B, et al. Mice with myocyte deletion of vitamin D receptor have sarcopenia and impaired muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(6):1228-1240. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12460>
- Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna J Med*. 2018;8(4):139-146. doi: [https://doi.org/10.4103/ajm.AJM\\_20\\_18](https://doi.org/10.4103/ajm.AJM_20_18)
- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(4):23-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736.80.P23-P54>
- Carrillo-Vega MF, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Vitamin D deficiency in older adults and its associated factors: a cross-sectional analysis of the Mexican Health and Aging Study. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0297-9>
- Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста // *Русский медицинский журнал*. — 2021. — №6. — С. 96–100. [Safonova YuA, Toroptsova NV. Vitamin D deficiency and insufficiency, risk factors and its correction in elderly people. *Russian Medical Journal*. 2021;6(6):96-100 (In Russ.)]
- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(1):23-45. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>
- Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 8. — №4. — С. 49–52. [Karonova TL, Shmonina IA, Andreeva AT, et al. Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity? *Consilium Medicum*. 2016;18(4):49-52. (In Russ.)]
- Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383>
- Sousa-Santos AR, Afonso C, Santos A, et al. The association between 25(OH)D levels, frailty status and obesity indices in older adults. *PLoS One*. 2018;13(8):e0198650. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198650>
- Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2016;16(4):341-349. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Chen J, Yun C, He Y, et al. Vitamin D status among the elderly Chinese population: a cross-sectional analysis of the 2010-2013 China national nutrition and health survey (CNNHS). *Nutr J*. 2017;16(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0224-3>
- Alharbi AF, Ali M, Alrefaey YI, et al. Association Between Serum Vitamin D Levels and Body Mass Index Status: A Cross-Sectional Study at King Khalid Hospital, Jeddah, Saudi Arabia, From 2019 to 2020. *Cureus*. 2023;15(10):e46927. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.46927>
- Glogowska-Szeląg J, Belz A, Kajdaniuk D, et al. Relationship Between Body Mass Index-BMI and Vitamin D Concentrations in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Current Women's Health Reviews*. 2021;17(4):316-320. doi: <https://doi.org/10.2174/1573404817666210105150707>
- Kim SH, Oh JE, Song DW, et al. The factors associated with Vitamin D deficiency in community dwelling elderly in Korea. *Nutr Res Pract*. 2018;12(5):387-395. doi: <https://doi.org/10.4162/nrp.2018.12.5.387>
- Yang L, Zhao H, Liu K, et al. Smoking behavior and circulating vitamin D levels in adults: A meta-analysis. *Food Sci Nutr*. 2021;9(10):5820-5832. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2488>
- Luo J, Quan Z, Lin S, Cui L. The association between blood concentration of 25-hydroxyvitamin D and sarcopenia: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(6):1258-1270. doi: [https://doi.org/10.6133/apjcn.201811\\_27\(6\).0013](https://doi.org/10.6133/apjcn.201811_27(6).0013)
- Sha T, Wang Y, Zhang Y, et al. Genetic Variants, Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, and Sarcopenia: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2331558. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.31558>
- Aspell N, Laird E, Healy M, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Impaired Muscle Strength And Physical Performance In Community-Dwelling Older Adults: Findings From The English Longitudinal Study Of Ageing. *Clinical Interventions in Aging*. 2019;14:1751-1761. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S222143>
- Granic A, Hill TR, Davies K, et al. Vitamin D Status, Muscle Strength and Physical Performance Decline in Very Old Adults: A Prospective Study. *Nutrients*. 2017;9(4):379. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040379>
- Mendes J, Santos A, Borges N, et al. Vitamin D status and functional parameters: A cross-sectional study in an older population. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0201840. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201840>
- Kim MK, Baek KH, Song KH, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3250-3256. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1602>
- Matheï C, Pottelbergh GV, Vaes B, et al. No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: Results from the Belfrail study. *Age Ageing*. 2013;42:186-190. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afs186>

31. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Глазунова Г.М. Распространенность дефицита витамина D у пожилых людей с саркопенией на северо-западе России // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Медицина. — 2019. — Т. 14. — №1. — С. 58–68. [Safonova YuA, Zotkin EG, Glazunova GM. Prevalence of vitamin D deficiency in the elderly with sarcopenia in north-west of Russia. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2019;14(1):58–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2019.107>
32. Jia S, Zhao W, Hu F, et al. Sex differences in the association of physical activity levels and vitamin D with obesity, sarcopenia, and sarcopenic obesity: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):898. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03577-4>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Сафонова Юлия Александровна**, д.м.н., доцент [**Yuliya A. Safonova**, MD, PhD, Associate professor]; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 [address: 41 Kirochnaya street, 191015 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>; ResearcherID: O-9438-2015; Scopus Author ID: 57200557368; eLibrary SPIN: 9690-6636; e-mail: [jula\\_safonova@mail.ru](mailto:jula_safonova@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 27.02.2024. Одобрена к публикации: 15.04.2024.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Сафонова Ю.А. Факторы риска дефицита витамина D и его взаимосвязь с саркопенией у людей в возрасте 65 лет и старше // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 15-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13165>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Safonova YA. Risk factors for vitamin D deficiency and association with sarcopenia in people 65 years and older. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(2):15-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13165>

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СВЯЗЬ С МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ



© О.В. Добровольская\*, Н.В. Демин, М.В. Козырева, Е.Ю. Самаркина, Н.В. Торопцова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** При ревматоидном артрите (РА) на состояние костной ткани могут влиять различные цитокины. Для формулирования клинически значимых выводов о роли цитокинов актуальны исследования, позволяющие сформировать большие массивы данных для дальнейших метаанализов.

**ЦЕЛЬ.** Изучить связь минеральной плотности кости (МПК) с иммунологическими и гуморальными факторами у женщин в постменопаузе с РА.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 73 женщины в постменопаузе с РА (медиана возраста 63,0 [56,0; 67,0] лет). Проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию для оценки МПК поясничного отдела позвоночника (L1–L4), шейки бедра (ШБ) и проксимального отдела бедра (ПОБ) в целом, определение С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), паратгормона (ПТГ), миостатина, фоллистатина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1, адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23, фактора некроза опухоли (ФНО) SF12.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При сравнительном анализе цитокинового профиля, в зависимости от наличия остеопороза, выявлены более высокие показатели адипонектина ( $p=0,002$ ), ФНО SF12 ( $p=0,015$ ) и рецепторов к ИЛ-6 ( $p=0,014$ ). При корреляционном анализе значимые прямые корреляции между МПК всех областей измерения установлены с лептином и ИЛ-6; обратные ассоциации обнаружены между адипонектином и МПК<sub>L1–L4</sub>, фоллистатином и МПК<sub>ШБ</sub>, ФНО SF12 и МПК<sub>ПОБ</sub>. В линейном регрессионном анализе выявлены значимые связи между МПК<sub>L1–L4</sub> с ПТГ ( $\beta=-0,22$ ), адипонектином ( $\beta=-0,36$ ) и лептином ( $\beta=0,35$ ); МПК<sub>ШБ</sub> с СРБ ( $\beta=-0,23$ ), АЦЦП ( $\beta=-0,21$ ), ПТГ ( $\beta=-0,35$ ), ИЛ-6 ( $\beta=0,37$ ) и лептином ( $\beta=0,32$ ); МПК<sub>ПОБ</sub> с СРБ ( $\beta=-0,22$ ), АЦЦП ( $\beta=-0,24$ ), ПТГ ( $\beta=-0,30$ ), адипонектином ( $\beta=-0,28$ ) и лептином ( $\beta=0,42$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование показало, что у женщин в постменопаузе с РА состояние костной ткани в различных отделах взаимосвязано с уровнем СРБ, АЦЦП, ПТГ, адипонектина, лептина и ИЛ-6.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ревматоидный артрит; остеопороз; минеральная плотность кости; паратгормон; лептин; адипонектин; интерлейкин 6; цитокины.

## IMMUNOLOGICAL AND HUMORAL FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ASSOCIATION WITH BONE MINERAL DENSITY

© Olga V. Dobrovolskaya\*, Nikolay V. Demin, Maria V. Kozyreva, Elena Yu. Samarkina, Natalia V. Toroptsova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Different cytokines could affect bone tissue in patients with rheumatoid arthritis (RA). For formulation clinically significant conclusions about cytokines role in status of bone tissue in RA patients, actual studies are needed to obtain more data.

**AIM:** To study the association of bone mineral density (BMD) with immunological and humoral factors in postmenopausal RA women.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 73 postmenopausal women with RA (median age 63.0 [56.0; 67.0] years). A clinical and laboratory examination was performed including dual-energy X-ray absorptiometry to assess BMD of the lumbar spine (L1–L4), femoral neck (FN) and total hip (TH), level measurement of C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP), parathyroid hormone (PTH), myostatin, follistatin, interleukin 6 (IL-6), IL-6 receptors, insulin-like growth factor 1, adiponectin, leptin, fibroblast growth factor 23, tumor necrosis factor (TNF) SF12.

**RESULTS:** Persons with osteoporosis (OP) have higher levels of adiponectin ( $p=0.002$ ), TNF SF12 ( $p=0.015$ ) and IL-6 receptors ( $p=0.014$ ) compared to those without OP.

L1–L4, FN and TH BMD positively correlated with leptin and IL-6; negative correlation was found between L1–L4 BMD and adiponectin, FN BMD and follistatin, TH BMD and TNF SF12 ( $p<0.05$ ). Linear regression analysis revealed significant associations between L1–L4 BMD and PTH ( $\beta=-0.22$ ), adiponectin ( $\beta=-0.36$ ) and leptin ( $\beta=0.35$ ); FN BMD with CRP ( $\beta=-0.23$ ), ACCP ( $\beta=-0.21$ ), PTH ( $\beta=-0.35$ ), IL-6 ( $\beta=0.37$ ) and leptin ( $\beta=0.32$ ); TH BMD with CRP ( $\beta=-0.22$ ), ACCP ( $\beta=-0.24$ ), PTH ( $\beta=-0.30$ ), adiponectin ( $\beta=-0.28$ ) and leptin ( $\beta=0.42$ ).

**CONCLUSION:** The conducted study showed that BMD in L1–L4, FN and TH is associated with the level of CRP, ACCP, PTH, adiponectin, leptin and IL-6 in postmenopausal women with RA.

**KEYWORDS:** rheumatoid arthritis; osteoporosis; bone mineral density; parathyroid hormone; leptin; adiponectin; interleukin 6; cytokines.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



## ОБОСНОВАНИЕ

Патогенез остеопороза (ОП) при ревматоидном артрите (РА) сложен и многогранен, сведения о нем продолжают пополняться новыми фактами. В настоящее время развиваются знания о механизме действия различных клеточных факторов — цитокинов, влияние которых на кость активно изучается. Обсуждаются эффекты от воздействия на кость различных провоспалительных цитокинов, миокинов и адипокинов. Однако сведения, поступающие по результатам различных исследований, достаточно противоречивы. Например, в работах Царенок С.Ю. с соавт. отмечена связь между более высоким уровнем провоспалительного цитокина — интерлейкина 6 (ИЛ-6) и наличием ОП у пациенток с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. В то же время в исследовании Скрипниковой И.А. с соавт. у женщин без признаков ИБС такая связь не была обнаружена [3].

От мезенхимальных стволовых клеток-предшественниц происходят клетки костной, хрящевой и жировой ткани — остеобласты, хондроциты и адипоциты, обладающие рядом единых регуляторных влияний, что объясняет их перекрестные воздействия на различные ткани, в том числе костную [4]. Но несмотря на достаточное количество накопленных данных, сделать однозначное заключение о связи МПК, например, с адипокинами до сих пор невозможно [5].

Состояние скелетной мускулатуры и костей тесно взаимосвязаны, что определяется механической нагрузкой на кости, физической активностью пациентов, зависящей от мышечного статуса, а также влиянием миокинов. По итогам экспериментальных работ высказано предположение о том, что миостатин играет роль в дифференцировке остеокластов и, таким образом, способствует резорбции костной ткани [6]. В России практически не изучалась взаимосвязь миокинов и состояния минеральной костной плотности (МПК), а исследования влияния других цитокинов на МПК проводились в группах пациентов без ревматических заболеваний, что и позволило сформулировать цель настоящего исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить связь МПК с иммунологическими и гуморальными факторами у женщин в постменопаузе с РА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Место проведения.* Исследование проведено в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва).

*Популяция:* женщины в постменопаузе с РА.

*Критерии включения:* женский пол, возраст 40–75 лет, стойкая менопауза (отсутствие менструаций не менее 1 года), достоверный РА, верифицированный в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии не включения:* наличие асептических некрозов костей, образующих суставы конечностей, имплантированные эндопротезы суставов и вертебральные металлоконструкции, функциональная недостаточность

суставов 4 класса, заболевания внутренних органов, вызывающие вторичный ОП, использование лекарственных препаратов с известным отрицательным остеотропным действием, кроме глюкокортикоидов, необходимых для терапии РА. Для выявления критериев не включения проводились опрос и анализ медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта, результаты лабораторных исследований).

## Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

## Методы

Пациенткам проведено клиническое (сбор анамнеза, осмотр и антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ)), инструментальное (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual X-ray absorptiometry (DXA) аппарат Lunar Prodigy GE, USA) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) в целом) и лабораторное обследование (С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и паратгормон (ПТГ)).

Также, в соответствии с задачами настоящего исследования, проведено определение уровня миостатина, фоллистатина, ИЛ-6, рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), фактора некроза опухоли SF12 (ФНО SF12). Миостатин, фоллистатин, ИЛ-6, рецепторы к ИЛ-6 определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов Immunodiagnostik AG, Германия, R&D Systems, США, Invitrogen, Австрия, Bender MedSystems соответственно. ИФР-1, адипонектин, лептин, ФРФ23, ФНО SF12 определялись методом ИФА с использованием коммерческих наборов Cloud-Clone Corp., США.

## Статистический анализ

Статистический анализ проводили, используя пакет статистических программ STATISTICA (data analysis software system, version 12, StatSoft, Inc.). Практически все количественные непрерывные данные не соответствовали нормальному распределению, проверка была проведена методом Шапиро-Уилка, результаты представлены в виде медианы и интервала между 25-м и 75-м квартилями (Me [Q25; Q75]). Сравнение показателей проведено методом Манна-Уитни. Дискретные показатели представлены в виде  $n$  — абсолютное значение и %-ной величины — относительное значение. В этом случае группы сравнивали с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для установления ассоциаций между различными показателями использован непараметрический корреляционный анализ по Спирмену ( $r$  — коэффициент корреляции) и линейный регрессионный анализ ( $\beta$  — коэффициент регрессии). При  $p < 0,05$  говорили о статистической значимости результатов.

## Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №02 от 27 января 2022 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 73 женщины (возраст 63,0 [56,0; 67,0] года) в постменопаузе (длительность 10,5 [5,5; 17,5] лет) с достоверным РА, преимущественно с высокой (46,6%) и умеренной активностью заболевания (43,8%) (табл. 1).

Сниженная МПК выявлена у 60 (82,2%) женщин: у 31 (42,5%) пациентки диагностирован ОП, у 29 (39,7%) — остеопения. В зависимости от наличия ОП группы значительно не различались по возрасту, длительности постменопаузы, суточному потреблению кальция с продуктами питания, частоте падений, длительности основного заболевания, по количеству пациенток, получавших ГК и длительности их приема. У пациенток с ОП (ОП+) ИМТ был

значимо меньше, а частота переломов — больше, чем у женщин без ОП (ОП-) (табл. 2).

При сравнительном анализе оказалось, что показатели СРБ и АЦЦП при наличии ОП были больше, чем в его отсутствие ( $p=0,047$  и  $p=0,038$  соответственно). Также у пациенток с ОП уровень ПТГ значительно превышал показатели у женщин без ОП, притом что ни у кого из обследованных лиц величина ПТГ не превышала референсных значений (табл. 3).

В результате определения цитокинов в сыворотке крови выявлены значимые различия по уровню ФНО SF12, рецепторов к ИЛ-6 и адипонектина. Концентрация остальных цитокинов в зависимости от наличия ОП не различалась (табл. 4).

Таблица 1. Общая характеристика обследованной группы

Показатель	n=73
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	63,0 [56,0; 67,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25; Q75]	24,5 [20,9; 26,4]
Длительность постменопаузы, лет, Ме [Q25; Q75]	10,5 [5,5; 17,5]
Потребление кальция с пищей, мг, Ме [Q25; Q75]	632,6 [454,5; 876,5]
Низкоэнергетические переломы после 40 лет, n (%)	27 (37,0)
- переломы позвонков	7 (9,6)
- периферические переломы	20 (27,4)
- ≥2 переломов	14 (19,2)
Длительность РА, лет, Ме [Q25; Q75]	9,0 [4,0; 23,0]
Серопозитивность:	
- РФ, n (%)	58 (79,5)
- АЦЦП, n (%)	60 (82,2)
DAS28-СОЭ	5,22 [4,54; 5,84]
- активность:	
- высокая, n (%)	34 (46,6)
- умеренная, n (%)	32 (43,87)
- низкая, n (%)	7 (9,6)
Прием ГК, n (%)	36 (49,3)
Длительность приема ГК, лет, Ме [Q25; Q75]	5,5 [2,5; 10,0]

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациенток с/без ОП

Показатель	ОП+ n=31	ОП- n=42	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	63,5 [56,0; 67,0]	58,0 [53,0; 64,0]	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25; Q75]	24,5 [21,0; 26,4]	25,8 [23,8; 31,3]	<b>0,021</b>
Длительность постменопаузы, лет, Ме [Q25; Q75]	14,0 [8,0; 18,0]	10,0 [5,0; 14,0]	>0,05
Потребление кальция с пищей, мг, Ме [Q25; Q75]	632,6 [454,5; 876,5]	643,0 [503,2; 920,0]	>0,05
Частота падений, n (%)	8 (34,8)	9 (21,4)	>0,05
Частота переломов, n (%)	16 (51,6)	11 (26,2)	<b>0,026</b>
Длительность РА, лет, Ме [Q25; Q75]	9,0 [4,0; 23,0]	8,0 [4,0; 13,0]	>0,05
Серопозитивность:			
- РФ, n (%)	23 (74,2)	35 (83,3)	>0,05
- АЦЦП, n (%)	26 (83,9)	34 (81,0)	>0,05
Прием ГК, n (%)	17 (54,8)	19 (45,2)	>0,05
Длительность приема ГК, лет, Ме [Q25; Q75]	5,0 [2,0; 11,0]	7,0 [2,5; 10,0]	>0,05

Таблица 3. Маркеры активности РА и ПТГ в обследованной группе в зависимости от наличия ОП, Ме [Q25; Q75]

Показатель	ОП+	ОП-	р
СРБ, мг/л	9,3 [2,1; 18,8]	5,7 [1,3; 23,3]	<b>0,047</b>
РФ, МЕ/мл	36,8 [11,2; 276,0]	56,0 [11,0; 188,0]	>0,05
АЦЦП, Ед/мл	130,0 [15,5; 175,0]	62,4 [18,4; 143,5]	<b>0,038</b>
ПТГ, пг/мл	30,2 [19,1; 36,0]	17,1 [9,76; 31,12]	<b>0,012</b>

Таблица 4. Цитокиновый профиль у пациенток с РА в зависимости от наличия ОП (Ме [Q25; Q75])

Параметр	ОП+	ОП-	р
Миостатин, нг/мл	32,5 [9,5; 73,0]	51,0 [9,0; 75,0]	>0,05
Фоллистатин, пг/мл	778,2 [606,6; 994,5]	624,6 [498,8; 969,3]	>0,05
Миостатин/фоллистатин	0,05 [0,01; 0,12]	0,05 [0,01; 0,17]	>0,05
ИФР-1, нг/мл	65 [15; 290]	40 [12; 175]	>0,05
ФНО SF12, пг/мл	90,0 [66,0; 136,0]	67,6 [48,0; 114,0]	<b>0,015</b>
ИЛ-6, пг/мл	4,36 [0,05; 8,05]	4,5 [0,10; 29,28]	>0,05
Рецепторы к ИЛ-6, нг/мл	387,5 [250,0; 487,5]	275,0 [200,0; 450,0]	<b>0,014</b>
Адипонектин, мкг/мл	6,4 [4,6; 7,6]	4,8 [3,3; 6,1]	<b>0,002</b>
Лептин, нг/мл	4,9 [2,6; 5,7]	5,4 [3,7; 6,9]	>0,05

Таблица 5. Корреляционный анализ между иммунологическими маркерами и показателями МПК

Маркер	МПК <sub>L1-L4</sub>	МПК <sub>ШБ</sub>	МПК <sub>Поб</sub>
ПТГ	r=-0,35 p=0,006	r=-0,35 p=0,005	r=-0,33 p=0,010
Фоллистатин	-	r=-0,26 p=0,041	-
ФНО SF12	-	-	r=-0,27 p=0,046
ИЛ-6	r=0,34 p=0,008	r=0,38 p=0,002	r=0,29 p=0,026
Адипонектин	r=-0,35 p=0,003	-	-
Лептин	r=0,34 p=0,005	r=0,33 p=0,005	r=0,41 p<0,001

Значимые ассоциации, установленные в результате корреляционного анализа, между МПК в различных областях измерения и изученными маркерами представлены в таблице 5. Взаимосвязи между величиной МПК во всех отделах осевого скелета и уровнями СРБ, РФ, АЦЦП, 25(ОН)D, миостатина, ИФР-1, ФНО SF12 и рецепторов к ИЛ-6 не обнаружено.

В ходе однофакторного регрессионного линейного анализа установлены значимые связи между МПК<sub>L1-L4</sub> с ПТГ ( $\beta=-0,22$ ), адипонектином ( $\beta=-0,36$ ) и лептином ( $\beta=0,35$ ); между МПК<sub>ШБ</sub> с СРБ ( $\beta=-0,23$ ), АЦЦП ( $\beta=-0,21$ ), ПТГ ( $\beta=-0,35$ ), ИЛ-6 ( $\beta=0,37$ ) и лептином ( $\beta=0,32$ ); между МПК<sub>Поб</sub> с СРБ ( $\beta=-0,22$ ), АЦЦП ( $\beta=-0,24$ ), ПТГ ( $\beta=-0,30$ ), адипонектином ( $\beta=-0,28$ ) и лептином ( $\beta=0,42$ ). Так как при сравнительном анализе выявлено значимое различие между группами по величине ИМТ в зависимости от наличия ОП, проведен регрессионный анализ с включением ИМТ в качестве кофактора. При этом значимость

регрессионной связи сохранилась для всех параметров, перечисленных выше.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии ОП при РА изучается роль разнообразных факторов, таких как классические регуляторы фосфорно-кальциевого обмена, специфические маркеры воспаления, а также цитокины различного происхождения. Хорошо известна роль повышенного ПТГ в развитии вторичного ОП. В нашем исследовании у всех обследованных лиц уровень ПТГ не превышал нормальных значений, однако он был значимо выше у пациенток с ОП, обратно коррелировал с МПК всех областей измерения, и эти ассоциации подтвердились в регрессионном анализе. В работах Kota S. et al. и Tan L.M. et al. продемонстрированы аналогичные результаты в общей популяции и у больных РА соответственно [7, 8].

Известно, что АЦЦП связаны с активацией остеокластогенеза [9], и позитивность по АЦЦП может чаще отмечаться при наличии ОП, чем в его отсутствие [10]. В обследованной нами группе у пациенток с ОП уровень АЦЦП оказался выше, чем у женщин с нормальной МПК ( $p=0,038$ ) несмотря на отсутствие различия по частоте серопозитивности. Также у лиц с ОП была значимо более высокой величина СРБ, что совпадает с данными некоторых других исследований как среди пациентов с РА, так и среди лиц старше 75 лет без ревматических заболеваний [10, 11].

При сравнительном анализе цитокинового профиля в зависимости от наличия ОП выявлены более высокие средние показатели адипонектина ( $p=0,002$ ), ФНО SF12 ( $p=0,015$ ) и растворимых рецепторов к ИЛ-6 ( $p=0,014$ ). В то же время при корреляционном анализе значимые обратные ассоциации обнаружены между адипонектином и МПК<sub>L1-L4</sub>, ФНО SF12 и МПК<sub>поб</sub>, фолликулином и МПК<sub>шб</sub>. Прямые корреляции между МПК во всех областях измерения установлены с лептином и ИЛ-6.

Разнонаправленные ассоциации между лептином и адипонектином с МПК в L1–L4 и ШБ также обнаружены у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Как и в нашем исследовании, у лиц с ОП и ХОБЛ отмечен значимо более высокий уровень адипонектина и, в отличие от наших результатов, более низкий — лептина по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальными показателями МПК [12]. У женщин в постменопаузе без хронических воспалительных заболеваний, но с разным кардиоваскулярным риском отмечены аналогичные корреляции между этими адипокинами и МПК в различных областях измерения, причем ассоциация лептина с МПК в L1–L4 и ПОБ продемонстрировала свою независимую связь и в линейном регрессионном анализе [13]. Китайские исследователи отметили повышение уровня лептина как фактор риска наличия ОП у пациентов с РА (отношение шансов 1,21 (95% доверительный интервал 1,42; 1,52,  $p<0,001$ ) [14]. Результаты нашего исследования также позволяют предположить более значимую роль лептина в состоянии МПК у женщин в постменопаузе с РА, так как, несмотря на отсутствие значимых различий в сравнительном анализе, корреляционный и регрессионный анализы продемонстрировали однонаправленную связь этого цитокина с МПК во всех областях измерения, в том числе с поправкой на ИМТ.

При сравнении цитокинового профиля уровень фолликулина был больше у пациенток с ОП, хотя статистической значимости различия не достигли. Обратная корреляционная связь выявлена только с МПК<sub>шб</sub> ( $p=0,041$ ), но она не была подтверждена в регрессионном анализе. В то же время в исследовании Anastasilakis A.D. et al., проведенном в группе постменопаузальных женщин без ревматических заболеваний, фолликулин обратно коррелировал с МПК во всех областях измерения, а регрессионный анализ, выполненный с поправкой на возраст и ИМТ, показал значимые результаты в L1–L4 и ШБ [15].

В отличие от Qiu J. [16], мы не получили в сравнительном анализе разницы в уровне ИЛ-6 в зависимости от наличия ОП. Выявленная нами прямая корреляци-

онная связь между ИЛ-6 и МПК во всех областях измерения, подтвержденная в регрессионном анализе, может быть объяснена недавней экспериментальной работой японских авторов, которые обнаружили, что в состоянии недостатка ИЛ-6 усиливалась активность всех костных клеток, в том числе остеокластов, а также отмечалось ухудшение минерализации костной ткани [17]. Противоречивые результаты в отношении ИЛ-6 получены в исследовании MIDUS II (Midlife in the United States), в котором отсутствовала связь между МПК с ИЛ-6, притом что имелась ассоциация с концентрацией рецепторов к ИЛ-6 [18].

### Ограничения исследования

В исследование включены только женщины в постменопаузе, при этом размер выборки относительно небольшой. Количество лиц с низкой активностью РА составляло менее 10%, а пациентов в ремиссии среди включенных лиц не было, и, следовательно, не представлялось возможным сравнить результаты у пациентов с различной активностью воспалительного процесса. Также к ограничениям можно отнести отсутствие здорового контроля.

### Направления дальнейших исследований

Необходимо увеличение выборки с целью возможного проведения анализа в различных подгруппах, например, в зависимости от активности РА, его длительности, наличия или отсутствия системных проявлений; также при увеличении выборки возможно будет проведение анализа результатов с выделением в отдельную подгруппу лиц с остеопенией. Кроме того, при увеличении группы можно будет провести стратификацию пациенток по возрасту и в зависимости от проводимой терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа показала негативную связь состояния МПК с уровнем СРБ, АЦЦП, ПТГ, адипонектина и позитивную — с концентрацией лептина и ИЛ-6 у женщин в постменопаузе с РА независимо от возраста, ИМТ и длительности постменопаузы.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы (регистрационный номер 1021051403074-2).

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

**Участие авторов.** Добровольская О.В. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Демин Н.В. — сбор материала; Козырева М.В. — сбор материала; Самаркина Е.Ю. — сбор материала; Торопцова Н.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста.

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

- Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца // *Современная ревматология*. — 2014. — №3. — С. 41–44. [Tsarenok S.Yu, Gorbunov V.V., Aksenova T.A. Relationship between bone mineral density and immune inflammatory parameters in women with osteoporosis concurrent with coronary heart diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):41-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-41-44>
- Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Взаимосвязь артериальной ригидности, уровня цитокинов и минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — №6. — С. 637-640. [Tsarenok S.Yu, Gorbunov V.V., Aksenova T.A. A relationship between arterial stiffness, cytokine levels, and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):637-640. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-637-640>
- Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от биохимических маркеров воспаления у женщин в постменопаузе // *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):276-280. [Skrpnikova IA, Alikhanova NA, Kolchina MA, et al. Relationship of bone mineral density and vascular wall condition with biochemical markers of inflammation in postmenopausal women. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):276-280. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-276-280>
- Ko DS, Kim YH, Goh TS, Lee JS. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *World J Clin Cases*. 2020;8(11):2102-2110. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i11.2102>
- Mangion D, Pace NP, Formosa MM. The relationship between adipokine levels and bone mass—A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;6(3):e408. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.408>
- Dankbar B, Fennen M, Brunert D, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice. *Nat Med*. 2015;21(9):1085-1090. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3917>
- Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density. *Indian J Orthop*. 2013;47(4):402-407. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5413.114932>
- Tan LM, Long TT, Guan XL, et al. Diagnostic Value of Vitamin D Status and Bone Turnover Markers in Rheumatoid Arthritis Complicated by Osteoporosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(2):197-204
- Hauser B, Harre U. The role of autoantibodies in bone metabolism and bone loss. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):522-532. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0370-4>
- Ketabforoush AHME, Aleahmad M, Qorbani M, et al. Bone mineral density status in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(1):775-785. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01200-w>
- Berglund S, Malmgren L, Luthman H, et al. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):727-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2951-7>
- Угай Л.Г., Невзорова В.А., Кочеткова Е.А., Майстровская Ю.В., Шмыков А.В. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани // *Пульмонология*. — 2015. — Т. 25. — №5. — С. 517-523. [Ugay LG, Nevzorova VA, Kochetkova EA, Maistrovskaya YuV, Shmykov AV. Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density. *Pulmonologiya*. 2015;25(5):517-523. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523>
- Птичкина П.А., Скрипникова И.А., Новиков В.Е. и др. Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин в постменопаузе с разным кардиоваскулярным риском (SCORE) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2012. — Т. 15. — №1. — С. 3-6. [Ptichkina PA, Skripnikova IA, Novikov VE, et al. Body composition, bone mass and adipokines in postmenopausal women with different cardiovascular risk (SCORE). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012;15(1):3-6. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201213-6>
- Gong X, Tang Y, Yu SS, et al. Elevated serum leptin may be associated with disease activity and secondary osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(12):3333-3340. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06725-2>
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Rodopaios NE, et al. Activins, follistatins and inhibins in postmenopausal osteoporosis: A proof of concept, case-control study. *Metabolism*. 2023;141:155397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155397>
- Qiu J, Lu C, Zhang L, Zhou X, Zou H. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis is associated with serum immune regulatory cellular factors. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2685-2693. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06212-0>
- Moritani Y, Hasegawa T, Yamamoto T, et al. Histochemical assessment of accelerated bone remodeling and reduced mineralization in Il-6 deficient mice. *J Oral Biosci*. 2022;64(4):410-421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2022.10.001>
- Huang Z, Xu Z, Wan R, Hu D, Huang Y. Associations between blood inflammatory markers and bone mineral density and strength in the femoral neck: findings from the MIDUS II study. *Sci Rep*. 2023;13(1):10662 doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37377-6>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Olga V. Dobrovolskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>; Researcher ID: AAF-2921-2021; Scopus Author ID: 57197823569; eLibrary SPIN: 1477-8189; e-mail: [olgavdobr@mail.ru](mailto:olgavdobr@mail.ru)

Демин Николай Викторович, м.н.с. лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Nikolay V. Demin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-978>; Researcher ID: AAF-3400-2021; Scopus Author ID: 7006802179; e-mail: [epid@iramn.ru](mailto:epid@iramn.ru)

Козырева Мария Витальевна, м.н.с. лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Maria V. Kozyreva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>; Researcher ID: HHZ-3451-2022; e-mail: [epid@iramn.ru](mailto:epid@iramn.ru)

Самаркина Елена Юрьевна, м.н.с. лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Elena Yu. Samsrkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>; e-mail: [epid@iramn.ru](mailto:epid@iramn.ru)

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Natalia V. Toroptsova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; Researcher ID: I-9030-2017; Scopus Author ID: 6507457856; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: [torop@iramn.ru](mailto:torop@iramn.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 27.02.2024. Одобрена к публикации: 17.04.2024.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Добровольская О.В., Демин Н.В., Козырева М.В., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В. Иммунологические и гуморальные факторы при ревматоидном артрите: связь с минеральной плотностью костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13167>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Dobrovolskaya OV, Demin NV, Kozyreva MV, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Immunological and humoral factors in rheumatoid arthritis: the association with bone mineral density. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(2):24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13167>

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



© И.А. Скрипникова<sup>1</sup>, Т.Т. Цориев<sup>1\*</sup>, Е.Ю. Полякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

© Irina A. Skripnikova<sup>1</sup>, Timur T. Tsoriev<sup>1\*</sup>, Elena Yu. Polyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

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

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

#### ВВЕДЕНИЕ

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

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

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



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

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

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

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

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

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

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

### ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ПОВЫШЕНИЕМ КОСТНОЙ МАССЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ОСТЕОПЕТРОЗ И ОСТЕОПЕТРОЗОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ

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

## ОСТЕОПЕТРОЗ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ПИКНОДИЗОСТОЗ

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

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

### ДИЗОСТЕОСКЛЕРОЗ

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

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

## ОСТЕОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (ДИСПЛАЗИИ)

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

### СКЛЕРОСТЕОЗ И БОЛЕЗНЬ ВАН БЮХЕМА

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

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

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

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

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

### КРАНИОДИАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

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

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

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

### LRP5-ассоциированный остеосклероз

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

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

### LRP6-ассоциированная болезнь ВКМ

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

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

### LRP4-ассоциированный склеростеоз

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

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

### БОЛЕЗНЬ ПАЙЛА

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

### SMAD9-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ВКМ

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

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

### ОСТЕОПОЙКИЛОЗ И СИНДРОМ БУШКЕ-ОЛЛЕНДОРФА

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

### МЕЛОРЕОСТОЗ

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

## ДИАФИЗАРНАЯ ДИСПАЗИЯ

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

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

## ЮВЕНИЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

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

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

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

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 18.04.2024. Одобрена к публикации: 05.08.2024.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

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

#### TO CITE THIS ARTICLE:

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

## ПОЯСНО-КОНЕЧНОСТНАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ КАК НОВЫЙ РЕДКИЙ КОМПОНЕНТ АПС-1



© А.С. Бондаренко<sup>1\*</sup>, Т.А. Дубовицкая<sup>1</sup>, В.В. Фадеев<sup>2</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>1</sup>, Ж.Е. Белая<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа (АПС-1) — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием. Типичными проявлениями этого синдрома являются хронический кожно-слизистый кандидоз, первичная надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз.

В данной статье мы представим клинический случай сочетания АПС-1 и прогрессирующей поясно-конечностной мышечной дистрофии у одного пациента.

В возрасте 3 лет больному диагностирован хронический кожно-слизистый кандидоз, в 40 лет — аутоиммунная алопеция. В 43 года у пациента появились жалобы на постепенно прогрессирующую мышечную слабость. В 49 лет верифицированы первичная надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена мутация с.769C>T p.R257X в гене *AIRE*, на основании чего подтверждено наличие аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа. На фоне проводимой терапии в течение длительного времени отмечалась стойкая медикаментозная компенсация заболевания. Тем не менее пациент продолжал отмечать постепенное прогрессирование мышечной слабости, что привело к серьезным затруднениям при ходьбе и невозможности удержания головы в вертикальном положении. По результатам расширенного неврологического обследования и полногеномного секвенирования описанные клинические проявления не представлялось возможным объединить в определенный клинический синдром, характерный для известных наследственных миопатий. Титр миозит-специфических антител — отрицательный. Попытка назначения иммуносупрессивной терапии не увенчалась успехом. Таким образом, мы сообщаем о прогрессирующей мышечной дистрофии как одном из редких проявлений АПС-1, не связанном с аутоиммунным повреждением мышечной ткани.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа; АПС-1; хронический кожно-слизистый кандидоз; *AIRE*; мышечная дистрофия; клинический случай.

### LIMB-GIRDLE MUSCLE DYSTROPHY AS A NOVEL RARE COMPONENT OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1

© Axenia S. Bondarenko<sup>1\*</sup>, Tatiana A. Dubovitskaya<sup>1</sup>, Valentin V. Fadeev<sup>2</sup>, Liudmila Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup>, Zhanna E. Belaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) is a rare monogenic disease with autosomal recessive inheritance. Typical manifestations of this syndrome are mucocutaneous candidiasis, adrenal insufficiency and hypoparathyroidism.

In this article we present a clinical case of concomitant APS-1 and progressive limb-girdle myopathy.

At the age of 3 years, the patient was diagnosed with chronic mucocutaneous candidiasis and at the age of 40 he developed autoimmune alopecia. At the age of 43, the patient began to complain of gradually progressive muscle weakness. At the age of 49, primary adrenal insufficiency and hypoparathyroidism were verified. Molecular genetic analysis revealed a mutation с.769C>T p.R257X in the *AIRE* gene, confirming the presence of autoimmune polyglandular syndrome type 1. Despite long-time stable compensation of adrenal insufficiency and hypoparathyroidism, the patient continued to experience progressive muscle weakness, leading to significant difficulties in walking and an inability to hold his head in an upright position. Based on the results of an extensive neurological examination and whole-genome sequencing, no hereditary myopathies were identified. Tests for myositis-specific antibodies were negative. An attempt to prescribe immunosuppressive treatment was unsuccessful.

Thus, we report progressive limb-girdle myopathy as one of the rare manifestations of APS-1, not associated with autoimmune damage to muscle tissue.

**KEYWORDS:** autoimmune polyglandular syndrome type 1; APS-1; chronic mucocutaneous candidiasis; *AIRE*; muscular dystrophy; case report.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС-1) представляет собой редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Его распространенность варьирует в популяции: в среднем она составляет приблизительно 1:80 000–130 000 населения, и самая высокая зарегистрирована среди финнов, сардинцев и персидских евреев, где она составляет 1:9000–1:25 000 населения. Стоит отметить, что в России частота встречаемости оценивается гораздо ниже, приближаясь к 1 случаю на 1 000 000 населения. Это, вероятно, не отражает действительное положение вещей и позволяет предположить, что диагноз устанавливается только каждому 10 заболевшему. Трудности в диагностике заболевания могут быть связаны с низкой осведомленностью практикующих врачей об орфанных заболеваниях, а также различным возрастом и порядком манифестации классических и редких клинических проявлений [1, 2].

Современные представления об АПС-1 основаны преимущественно на описании отдельных клинических случаев или небольших серий, что подчеркивает важность глубокого их анализа и обсуждения для полного освещения спектра проявлений и возможных взаимосвязей с другими патологиями.

Наиболее крупные когорты пациентов описаны на финской и российской популяциях и включают 91 и 112 человек соответственно [1, 3].

Обычно болезнь манифестирует в детском возрасте, клиническая картина характеризуется развитием классической триады заболевания: хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК), гипопаратиреоз и хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Кроме того, у больных нередко выявляются сахарный диабет 1 типа (СД1), гипопитуитаризм, гипогонадизм, аутоиммунный тиреоидит, витилиго, алопеция, гипоплазия зубной эмали, атрофический гастрит, пернициозная анемия, тубулоинтерстициальный нефрит, гепатит, а также другие менее распространенные патологии [1, 4, 5].

В основе развития АПС-1 лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*), расположенного на 21q22.3 хромосоме, приводящее к потере его функции [6]. На сегодняшний день описано более 100 различных вариантов мутаций в гене [7], при этом данных о наличии четкой фенотип-генотипической корреляции нет.

Традиционно считается, что *AIRE* экспрессируется преимущественно в медуллярных эпителиальных клетках тимуса (mTEC) [8, 9]. Указанный ген является регулятором транскрипции, способствующим экспрессии тканеспецифических антигенов в mTEC, участвующим в процессе негативной селекции Т-лимфоцитов и поддержании центральной иммунологической толерантности. При дефиците *AIRE* выходящие из тимуса на периферию аутореактивные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты приводят к поражению органов-мишеней посредством прямого цитотоксического воздействия, а также продукции ауоантител активированными В-лимфоцитами [6].

В этой статье мы представим клинический случай сочетания АПС-1 и прогрессирующей пояснично-конечностной мышечной дистрофии у одного пациента и обсудим возможность развития миопатии как редкого компонента АПС-1.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А., 53 года, наблюдается в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России с 2019 г.

Ребенок от второй беременности. Наследственность, со слов, неотягощена: старший брат и мать клинически здоровы, отец погиб в результате утопления в возрасте 30 лет. Есть взрослая дочь, клинически здорова.

Из анамнеза известно, что в возрасте 3 лет был диагностирован хронический кожно-слизистый кандидоз, в 40 лет — аутоиммунная алопеция.

В 43 года у пациента появились жалобы на мышечную слабость, боли в спине, главным образом — в поясничном отделе позвоночника, и трудность удержания головы в вертикальном положении.

В 48 лет отметил постепенно прогрессирующее ухудшение состояния в виде появления одышки, общей и мышечной слабости, сухости во рту, жажды, никтурии, тошноты и рвоты, склонности к запорам, снижения слуха, потемнения кожных покровов и снижения массы тела на 10 кг за 7 месяцев.

В январе 2019 г., в 49 лет, в ходе госпитализации по результатам лабораторных анализов диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН): зафиксированы повышение уровня АКТГ до 1497 пг/мл (7–66), снижение кортизола до 47,13 нмоль/л (123–626), а также гипонатриемия — 127 ммоль/л (135–145). В стационаре проводилась заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами (до 200 мг гидрокортизона внутримышечно в сутки с последующим переводом на пероральный прием гидрокортизона 35 мг/сут, флудрокортизон 0,5 мг/сут), на фоне чего описанные клинические симптомы регрессировали. Также при обследовании был верифицирован гипопаратиреоз: выявлено снижение ПТГ до 13,83 пг/мл (15–65) в сочетании со снижением уровней общего кальция до 2,09 ммоль/л (2,15–2,55) и ионизированного кальция до 0,43 ммоль/л (1,15–1,35), инициирована терапия альфакальциололом 1 мкг/сут, карбонатом кальция 1000 мг/сут и колекальциферолом 15 000 МЕ/неделю.

Учитывая наличие у пациента первичной надпочечниковой недостаточности, гипопаратиреоза, хронического кожно-слизистого кандидоза, проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам выявлена мутация с.769С>Т р.Р257Х в гене *AIRE*, на основании чего подтверждено наличие аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа.

В дальнейшем, по результатам динамического наблюдения, на фоне описанной терапии отмечалась стойкая медикаментозная компенсация, как гипопаратиреоза, так и надпочечниковой недостаточности.

Тем не менее пациент продолжал отмечать прогрессирование мышечной слабости, что привело к серьезным затруднениям при ходьбе и невозможности удержания головы в вертикальном положении (рис. 1).

Данные электронейромиографии (ЭНМГ) не позволили исключить первично-мышечный уровень поражения. По результатам ПЭТ-сканирования, не были обнаружены участки метаболически активной ткани, однако были описаны признаки атрофии паравертбральных мышц, левой большой поясничной мышцы и ягодичных мышц с обеих сторон. По результатам осмотра невролога описанные клинические проявления не представлялось



Рисунок 1. Фенотипические особенности пациента А., 53 года.

возможным объединить в определенный клинический синдром, характерный для известных наследственных миопатий.

Результаты денситометрии в режиме «Total body» также свидетельствуют о выраженной мышечной атрофии: масса мышц конечностей составляет 16 793 г (норма для мужчин >19 750 г), индекс скелетных мышц по Баумгартену — 6,24 кг/м<sup>2</sup> (норма для мужчин >7,26). Примечательно, при функциональном тестировании измерение силы сжатия динамометра кистью показало нормальные значения.

В декабре 2022 г. выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы до 411 Ед/л (30–200 Ед/л) и С-реактивного белка до 9,8 мг/л (норма 0,1–5 мг/л). В остальном, по данным общеклинического, биохимического анализов крови, — без клинически значимых изменений. Учитывая наличие синдрома АПС-1, предполагалось наличие аутоиммунного миопатического компонента заболевания, поэтому было принято решение о замене гидрокортизона на преднизолон *ex juvantibus*, после чего уровень креатинфосфокиназы снизился до 184 Ед/л, а С-реактивный белок — до 2 мг/л.

Таблица 1. Результаты лабораторных показателей при последней госпитализации

Лабораторный показатель	Значения пациента	Референсный интервал
АКТГ (утро), пг/мл	49,39	7,2–63,3
Ренин (прямой), мЕд/л	42,5	2,8–39,9
Натрий, ммоль/л	136,2	136–145
Хлориды, ммоль/л	101	98–107
Калий, ммоль/л	4,5	3,5–5,1
Паратгормон (Cobas), пг/мл	18,74	15–65
Кальций общий, ммоль/л	2,54	2,15–2,55
Альбумин (пл), г/л	49	35–50
Креатинфосфокиназа, ед/л	185	30–200
С-реактивный белок, мг/л	5,5	0,1–5

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика клинических особенностей пациентов с АПС-1 и миопатией неясного генеза, описанных в литературе

	1 [10]	2 [11, 12]	3 [13]	4 [13]	5 [13]	6 [14]	7 [15]	8 [15]	Описываемый случай
Пол	ж	Ж	ж	ж	ж	ж	м	ж	м
Возраст на момент описания клинического случая, лет	37	29, 39	н/у	н/у	н/у	52	54	57	53
Возраст манифестации АПС-1, лет	2	3	н/у	н/у	н/у	17	30	5	3
Мутация в гене AIRE	н/и	R15C	н/и	н/и	н/и	L29P и IVS9-1G>C	c.1616C>T	c.1616C>T	c.769C>T p.R257X
Клинические проявления АПС-1	Гипопаратиреоз, витилиго, ХКСК, тотальная алопеция, ПНЯ	ХКСК, гипопаратиреоз, СД1, 1-НН, аутоиммунный гепатит	Гипопаратиреоз, 1-НН, ХКСК, ПНЯ	Гипопаратиреоз, 1-НН, ХКСК, ПНЯ	Гипопаратиреоз, 1-НН, ХКСК, ПНЯ	Аутоиммунный гепатит, СД1, ХКСК	ХКСК, гипоплазия эмали, нарушения сперматогенеза	ХКСК, 1-НН, гипопаратиреоз, ПНЯ, гипоплазия эмали, витилиго	ХКСК, тотальная алопеция, 1-НН, гипопаратиреоз
Возраст манифестации миопатии, лет	30	22	30	44	14	45	30	~50	43
<b>Распространенность мышечного поражения</b>									
Лицо	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Пояс верхних конечностей	-	-	+	+	-	+	+	+	+
Пояс нижних конечностей	-	-	+	+	-	+	+	-	+
Проксимальный отдел верхних конечностей	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Дистальный отдел верхних конечностей	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Проксимальный отдел нижних конечностей	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Дистальный отдел нижних конечностей	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Паравертебральные мышцы	+	+	-	-	-	+	+	+	+

Продолжение таблицы 2

	1 [10]	2 [11, 12]	3 [13]	4 [13]	5 [13]	6 [14]	7 [15]	8 [15]	Описываемый случай
Кардиомиопатия	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Дыхательные мышцы (с развитием вентиляционной дыхательной недостаточности)	+	-	-	+	н/у	+	-	-	-
<b>Данные лабораторных исследований</b>									
Повышение КФК	+	+	н/у	н/у	н/у	-	+	+	+
Миозит-специфические антитела	-	-	н/у	н/у	н/у	-	-	н/у	-
<b>Данные инструментальных исследований</b>									
Патологические результаты ЭНМГ	+	+	н/и	н/и	н/и	+	+	+	+
Атрофические изменения по данным визуализирующих методов исследования	н/и	+(КТ)	н/и	н/и	н/и	-(МРТ)	+(КТ)	+(КТ)	+(ПЭТ)
<b>Результаты биопсии мышечной ткани</b>									
Дистрофические изменения	+	+	+	н/и	н/и	+	+	+	н/и
Атрофия мышечных волокон 1 типа	-	+	+			+	-	-	
Некротические изменения	-	+	-			+	+	+	
Субсарколеммальное скопление митохондрий	+	н/у	н/у			+	+	+	
Лимфоцитарная инфильтрация	-	-	-			-	н/у	н/у	
Экспрессия МНС I или II класса	н/у	н/у	н/у			-	МНС I	н/у	

**Примечание:** н/и — не исследовалось; н/у — не указано; КФК — креатинфосфокиназа; ХКСК — хронический кожно-слизистый кандидоз; 1-НН — первичная надпочечниковая недостаточность; ПНЯ — первичная недостаточность яичников; СД1 — сахарный диабет 1 типа; МНС — major histocompatibility complex; ЭНМГ — электронейромиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Позднее было проведено исследование миозит-специфических антител: антитела к Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, SRP, антисинтетазные антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ), SSA(Ro-52) не были обнаружены.

Также с целью исключения генетической природы миопатии было выполнено полногеномное секвенирование, которое не позволило обнаружить мутацию, объясняющую описанные проявления.

В марте 2023 г. повторно госпитализирован, и несмотря на компенсацию основного заболевания и проводимую иммуносупрессивную терапию, пациент отмечал выраженное прогрессирование мышечной слабости. Результаты лабораторных анализов представлены в табл. 1.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического наблюдения является сочетание прогрессирующей поясно-конечностной мышечной дистрофии неясного генеза у пациента с клинически и молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом АПС-1.

Нами была проанализирована возможность влияния принимаемых препаратов на развитие миопатии. Стойкая компенсация на фоне проводимого лечения позволила исключить возможность влияния имеющейся надпочечниковой недостаточности или передозировки препаратов, используемых для ее коррекции, а также гипопаратиреоза на течение миопатии. Другие эндокринные расстройства не были обнаружены у пациента. При анализе клинических данных были исключены иные возможные причины мышечного поражения, такие как токсические воздействия, инфекции, метаболические нарушения, внешние факторы, расстройства кровообращения и паранеопластические процессы.

Пациент был консультирован неврологом, по результатам исследований было подтверждено наличие первичного нервно-мышечного заболевания. Однако обнаруженные симптомы не соответствовали характерным признакам наследственной миопатии, полногеномное секвенирование также позволило исключить генетическую природу мышечного поражения.

Учитывая наличие АПС-1, мы заподозрили аутоиммунную природу заболевания. Улучшение лабораторных показателей после коррекции терапии косвенно могло подтвердить данное предположение. Но отсутствие миозит-специфических антител, а также положительной динамики на фоне лечения скорее позволяют отвергнуть данную гипотезу.

Мы допустили, что мышечное поражение может быть компонентом АПС-1, в связи с чем провели анализ литературы, и нами было обнаружено 8 подобных ранее описанных случаев [10–15]. Краткая сравнительная характеристика клинических особенностей представлена в табл. 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов была описана чрезвычайно схожая с нашей клиническая картина поражения мышц: постепенно прогрессирующая слабость преимущественно с поражением мускулатуры плечевого и тазового поясов, мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, а также паравертебральных мышц. В двух случаях у пациентов [15] была диагностирована кардиомиопатия. В 3 работах на момент написания статьи пациенты

находились в критическом состоянии из-за развития дыхательной недостаточности [11–14], 1 пациентка умерла по той же причине в возрасте 37 лет [10].

В одном из описанных случаев [15] была проведена попытка инициации иммуносупрессивной терапии, не увенчавшаяся успехом, как и в нашем примере.

В 6 из 6 случаев при проведении ЭНМГ были обнаружены патологические изменения, типичные для первично-мышечного поражения [10–12, 14, 15]. Результаты визуализирующих исследований (МСКТ/МРТ/ПЭТ) позволили выявить атрофические изменения в четырех из пяти случаев [11, 12, 14, 15]. Мышечная биопсия во всех шести случаях выявила неспецифические дистрофические изменения, в трех — атрофию мышечных волокон I типа, в четырех — субсарколеммальное скопление митохондрий. При этом лимфоцитарная инфильтрация не была обнаружена ни в одном из исследований [10–15].

В работах M. Watanabe et al. [14] и T.C. Marino et al. [15] была исследована экспрессия молекул МНС I и II класса на поверхности мышечных клеток. Увеличение экспрессии МНС I класса было выявлено только во втором исследовании. При этом, учитывая отсутствие миозит-специфических антител, неудачную попытку проведения иммуносупрессивной терапии, авторами был сделан вывод о несостоятельности гипотезы аутоиммунного поражения мышечной ткани при АПС-1 как причины миопатии.

M. Watanabe et al. [14] обнаружили экспрессию гена *AIRE* в мышечных клетках, хотя ее роль на данный момент остается не до конца понятной. В эксперименте H. Nishijima et al. дополнительная экспрессия человеческого гена *AIRE* в *NOD* мышцах привела к парадоксальному развитию аутоиммунного заболевания, подобного полимиозиту с преимущественным поражением мышц конечностей и сердца [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поясно-конечностная мышечная дистрофия может рассматриваться как редкий компонент АПС-1 синдрома. Учитывая тяжесть течения миопатии и ее жизнеугрожающего последствия в виде развития дыхательной недостаточности, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения причины сочетания этих двух состояний и разработки новых методов лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания № НИОКТР 124020700097-8 при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Участие авторов.** Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным критериям авторства. 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.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3546-3556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00139>
- Husebye ES, Perheentupa J, Rautema R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Intern Med.* 2009;265(5):514-529. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x>
- Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2843-2850. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2611>
- Bjørklund G, Pivin M, Hangan T, Yurkovskaya O, Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev.* 2022;21(8):103135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103135>
- Нуралиева Н.Ф., Лавренюк А.А., Галеев А.С. и др. Поздняя манифестация аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа гипопаратиреозом и аутоиммунным тиреоидитом // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2023. — Т. 19. — №2. — С. 18-25 [Nuralieva NF, Lavreniuk AA, Galeev AS, et al. Late manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type 1 with hypoparathyroidism and autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology.* 2023;19(2):18-25 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12767>
- Ferré EMN, Schmitt MM, Lionakis MS. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Front Pediatr.* 2021;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.723532>
- The Human Gene Mutation Database (HGMD)[Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org).
- Klamp T, Sahin U, Kyewski B, Schwendemann J, Dhaene K, Türeci Ö. Expression profiling of autoimmune regulator AIRE mRNA in a comprehensive set of human normal and neoplastic tissues. *Immunol Lett.* 2006;106(2):172-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2006.06.006>
- Орлова Е.М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — Москва; 2017. [Autoimmunnyj poliendokrinnnyj sindrom 1 tipa: klinicheskie varyanty, geneticheskie osnovy, immunologicheskie markery, lechenie i prognoz. [dissertation] Moscow; 2017]
- Evans RA, Carter JN, Shenston B, et al. Candidiasis-Endocrinopathy Syndrome with Progressive Myopathy. *QJM An Int J Med.* February 1989. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068307>
- Segawa F, Yamada H, Tomi H, et al. A case of autoimmune polyglandular deficiency associated with progressive myopathy. *Rinsho Shinkeigaku.* 1992;32(5):501-505
- Sato K, Nakajima K, Imamura H, et al. A Novel Missense Mutation of AIRE Gene in a Patient with Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis and Ectodermal Dystrophy (APECED), Accompanied with Progressive Muscular Atrophy: Case Report and Review of the Literature in Japan. *Endocr J.* 2002;49(6):625-633. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.49.625>
- Gazulla Abio J, Benavente Aguilar I, Rico Campo JR, Madero Barrajón P. Myopathy with trabecular fibers associated with familiar autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Neurologia.* 2005;20(10):702-708
- Watanabe M, Ochi H, Arahata H, et al. Myopathy in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Muscle Nerve.* 2012;45(6):904-908. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.23321>
- Cruz Marino T, Villeneuve H, Leblanc J, et al. French-Canadian families from Saguenay-Lac-Saint-Jean: a new founder population for APECED. *Endocrine.* 2022;75(1):48-58. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02826-7>
- Nishijima H, Sugita M, Umezawa N, et al. Development of organ-specific autoimmunity by dysregulated AIRE expression. *Immunol Cell Biol.* 2022;100(5):371-377. doi: <https://doi.org/10.1111/imcb.12546>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Бондаренко Аксения Сергеевна [Axenia S. Bondarenko, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>; e-mail: [axenia.bondarenko@gmail.com](mailto:axenia.bondarenko@gmail.com)

**Дубовицкая Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Dubovitskaya, MD, PhD];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; e-mail: [grebennikova@hotmail.com](mailto:grebennikova@hotmail.com)

**Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: [walfad@mail.ru](mailto:walfad@mail.ru)

**Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Lyudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Scopus Author ID: 55121221200; Researcher ID: B-6618-2017;

eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: [Rozhinskaya.ludmila@endocrincentr.ru](mailto:Rozhinskaya.ludmila@endocrincentr.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>;

eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 28.05.2024. Одобрена к публикации: 28.06.2024.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко А.С., Дубовицкая Т.А., Фадеев В.В., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Поясно-конечностная мышечная дистрофия как новый редкий компонент АПС-1 // *Остеопороз и остеопатии.* — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 44-50. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13176>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko AS, Dubovitskaya TA, Fadeev VV, Rozhinskaya LYa, Belaya ZE Limb-girdle muscle dystrophy as a novel rare component of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(2):44-50. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13176>



