

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

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 27 №3 2024
2024 VOL. 27 ISS. 3

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteopendojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Главный редактор
д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: 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@gnicpm.ru
Зав редакцией
Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru
Отдел переводов
Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, д: 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография "Печатные 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 22.10.2024 г.
Подписано в печать 22.11.2024 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, №3

Июль-Сентябрь

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., акад. 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., акад. РАН (Москва, РФ)
Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)
Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)
Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)
Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)
Hackl Matthias (Вена, Австрия)
Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)
Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)
Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)
Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)
Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)
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., акад. РАН (Санкт-Петербург)
Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)
Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)
Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)
Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)
Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

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

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: osteo@endojournals.ru

WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66
e-mail: 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 standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 27 Issue 3

June-September

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. Toropectova, 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 (Yekaterinburg, 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

А.В. Тюрин, Д.И. Валеева, К.Э. Ахиярова, Р.И. Хусаинова ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА И СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН	4	Tyurin A.V., Valeeva D.I., Ahiiarova K.E., Khusainova R.I. STUDY OF THE PREVALENCE OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND EHLERS-DANLO SYNDROME IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
--	---	---

И.Г. Кушнарева, Т.В. Попкова, М.А. Макаров ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА	12	Kushnareva I.G., Popkova T.V., Makarov M.A. INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DURING TOTAL HIP REPLACEMENT
--	----	--

Н.В. Тимкина, А.В. Мурашева, А.О. Устюжанина, Ф.М. Радугин, А.Т. Черникова, Е.Ю. Васильева, Т.Л. Каронова ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ	20	Timkina N.V., Murasheva A.V., Ustyuzhanina A.O., Radugin F.M., Chernikova A.T., Vasilieva E.Y., Karonova T.L. BONE REMODELING PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC PERIPHERAL POLYNEUROPATHY OF VARYING SEVERITY
--	----	---

НАУЧНЫЙ ОБЗОР REVIEW

М.В. Секинаева, А.В. Витебская, Ю.В. Тихонович СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ В СТРУКТУРЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ	28	Sekinaeva M.V., Vitebskaya A.V., Tikhonovich Y.V. SPONDYLOEPIPHYSEAL DYSPLASIAS IN THE STRUCTURE OF IDIOPATHIC STUNTING IN CHILDREN
--	----	--

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CASE REPORT

Е.О. Мамедова, Е.В. Колоколова, С.А. Бурякина, Ж.Е. Белая НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТКИ С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА	37	Mamedova E.O., Kolokolova E.V., Buryakina S.A., Belaya Z.E. DISTURBANCES OF MINERAL METABOLISM AND SEVERE SKELETAL INVOLVEMENT IN A PATIENT WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1
--	----	---

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА И СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН



© А.В. Тюрин^{1*}, Д.И. Валеева¹, К.Э. Ахиярова¹, Р.И. Хусаинова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Несовершенный остеогенез (МКБ10 Q78.0) и синдром Элерса-Данло (МКБ10 Q79.6) представляют собой редкие наследственные (орфанные) заболевания соединительной ткани с вариабельными клиническими проявлениями и широким спектром молекулярных дефектов. Данные о распространенности этих заболеваний фрагментарны вследствие гетерогенной клинической картины и низкой доступности молекулярной диагностики, как в мире, так и в России. Вместе с тем понимание частоты встречаемости этих заболеваний может помочь оптимизировать диагностику и повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

ЦЕЛЬ. Провести анализ распространенности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан — по данным медицинской документации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Данные о численности населения республики получены на официальном сайте Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан. Информация о частоте встречаемости заболеваний взята на основе отчетов ГКУЗ РБ Медицинский информационно-аналитический центр, анализа картотеки ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр (г. Уфа) и анализа Республиканской медицинской информационно-аналитической системы «ПроМед». Молекулярно-генетические исследования проводились методом массового параллельного секвенирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в Республике Башкортостан было выявлено 199 пациентов с несовершенным остеогенезом (НО), из них находятся под активным наблюдением 69 (34,6%) пациентов. Молекулярно-генетическое исследование проведено для 64 пациентов (32,1%), при этом выявлено 16 патогенных изменений в гене *COL1A1*, 11 патогенных мутаций в гене *COL1A2*, по одной мутации в генах *P3H1* и *IFITM5*. Мужчин выявлено 112, женщин — 87 человек. Доля пациентов младше 18 лет в целом по республике составила 36,1%. В Уфе зарегистрировано 80 пациентов, процент находящихся под активным наблюдением составил 42,5%. В целом в Республике Башкортостан зарегистрировано 133 пациента с синдромом Элерса-Данло, из них под активным наблюдением — 30 пациентов (22,5%). Молекулярно-генетическое исследование проведено для 43 пациентов (32,3%), при этом выявлено 5 изменений нуклеотидной последовательности в гене *COL5A1* и 3 — в гене *COL5A2*. Мужчин в целом по республике 71 человек, женщин — 62. Как и в случае с НО, преобладают пациенты старше 18 лет — их 89 человек (66,9%), под активным наблюдением из них 18 пациентов (28,6%). Общая распространенность НО в Республике Башкортостан составила 5,031 случая на 100 тыс. населения, синдрома Элерса-Данло — 3,362 случая на 100 тыс. населения. Пациенты с несовершенным остеогенезом чаще находятся под активным наблюдением по сравнению с имеющими синдром Элерса-Данло (48,6 и 22,5% соответственно), что объясняется более длительным периодом работы с этой группой больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Определена распространенность НО и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан по данным медицинской документации. Общая распространенность НО в Республике Башкортостан составила 5,031 случая на 100 тыс. населения, синдрома Элерса-Данло — 3,362 случая на 100 тыс. населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несовершенный остеогенез; синдром Элерса-Данло; распространенность; эпидемиология.

STUDY OF THE PREVALENCE OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA AND EHLERS-DANLO SYNDROME IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

© Anton V. Tyurin^{1*}, Diana I. Valeeva¹, Karina E. Ahiiarova¹, Rita I. Khusainova^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

BACKGROUND: Osteogenesis imperfecta (Q78.0) and Ehlers-Danlo syndrome (Q79.6) are rare inherited (orphan) connective tissue diseases with variable clinical manifestations and a wide range of molecular defects. Data on the prevalence of these diseases are fragmentary due to the heterogeneous clinical picture and low availability of molecular diagnostics both in the world and in Russia. However, understanding the frequency of these diseases may help to optimize diagnosis and improve the quality of medical care for this category of patients.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

AIM: To analyze the prevalence of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlo syndrome in the Republic of Bashkortostan according to medical records.

MATERIALS AND METHODS: Data on the population of the republic were obtained from the official website of the Federal State Statistics Service for the Republic of Bashkortostan. Information on the incidence of diseases was taken from the reports of the Medical Information and Analytical Center of the Republic of Bashkortostan, analysis of the card file of the Republican Medical and Genetic Center (Ufa) and analysis of the Republican Medical Information and Analytical System «ProMed». Molecular genetic studies were performed by massively parallel sequencing.

RESULTS: A total of 199 patients with osteogenesis imperfecta have been identified in the Republic of Bashkortostan, 69 (34.6%) of them are under active observation. Molecular genetic study was performed for 64 patients (32.1%), and 16 pathogenic changes in the COL1A1 gene, 11 pathogenic mutations in the COL1A2 gene, one mutation each in the P3H1 and IFITM5 genes were detected. 112 males and 87 females were identified. The share of patients under 18 years of age in the whole republic amounted to 36.1%. In Ufa 80 patients were registered, the percentage of patients under active surveillance amounted to 42.5%. In general, 133 patients with Ehlers-Danlo syndrome were registered in the Republic of Bashkortostan, of which 30 patients (22.5%) were under active surveillance. Molecular genetic study was carried out in 43 patients (32.3%), and 5 changes of nucleotide sequence in the COL5A1 gene and 3 in the COL5A2 gene were revealed. There were 71 men and 62 women. As in the case of LE, patients older than 18 years prevail — 89 patients (66.9%), 18 patients (28.6%) were under active surveillance. The overall prevalence of osteogenesis imperfecta in the Republic of Bashkortostan amounted to 5.031 cases per 100,000 population, Ehlers-Danlo syndrome — 3.362 cases per 100,000 population. Patients with osteogenesis imperfecta are more often on active follow-up compared to Ehlers-Danlo syndrome (48.6% and 22.5%, respectively), which is explained by a longer period of work with this group of patients.

CONCLUSION: The prevalence of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlo syndrome in the Republic of Bashkortostan according to medical records was determined. The total prevalence of osteogenesis imperfecta in the Republic of Bashkortostan amounted to 5.031 cases per 100 thousand population, Ehlers-Danlo syndrome - 3.362 cases per 100 thousand population.

KEYWORDS: osteogenesis imperfecta; Ehlers-Danlo syndrome; prevalence; epidemiology.

ОБОСНОВАНИЕ

Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся низкой костной массой и хрупкостью костей, вызывающее значительное снижение качества жизни пациентов из-за боли, неподвижности, деформаций скелета и дефицита роста [1]. Снижение прочности костей приводит к множественным патологическим, малотравматичным переломам [2, 3]. Внескелетные проявления могут включать зубные аномалии, серо-голубые склеры, потерю слуха, гипермобильность суставов и — реже — мышечную слабость, сердечно-сосудистые и легочные осложнения. По оценкам, заболеваемость НО составляет в среднем 1:10 000 [4]. Идентификация вариантов в генах, связанных с НО, у легко пораженных или бессимптомных людей подтверждает наличие более широкого клинического спектра, который варьируется от низкой костной массы и раннего остеопороза до прогрессирующего деформирующего и перинатального летального НО [5]. Большинство случаев имеет аутосомно-доминантное наследование, существуют рецессивные и до 30% спорадические формы [6].

Синдром Элерса-Данлоса (СЭД) представляет собой наследственное заболевание соединительной ткани с разнообразными фенотипическими проявлениями. Несмотря на клиническую гетерогенность, основными симптомами являются хрупкость и избыточная растяжимость кожи, гипермобильность суставов и чрезмерная кровоточивость [7]. Клинический спектр тяжести варьирует от легкой гиперрастяжимости кожи и гипермобильности суставов до тяжелых физических дефектов и угрожающих жизни сосудистых осложнений [8].

СЭД является относительно редким заболеванием, поражающим 1 человека на 5000–10 000 человек. Данные литературы зачастую противоречивы, что связано с недостаточным количеством исследований, отсутствием до определенного времени унифицированных подходов к диагностике и в целом ее высокой сложностью [9, 10]. На сегодняшний день не выявлено существенных расовых или географических факторов, влияющих на распространенность СЭД. Классический тип СЭД присутствует примерно у 1 из каждых 20 000 человек [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ распространенности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан по данным медицинской документации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках эпидемиологического исследования изучены показатели распространенности НО и СЭД в Республике Башкортостан, территориальные особенности и ряд дополнительных эпидемиологических характеристик, таких как половой и возрастной составы. Численность населения Республики Башкортостан на 01.01.2023 г. составляет 4 051 005 человек, из них 1 899 317 мужчин и 2 151 688 женщин. Данные о численности населения республики в целом, о распределении населения по полу и по возрастным группам, а также о численности населения, проживающего в районах и городах республики, получены на официальном сайте Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан

[<https://02.rosstat.gov.ru/>]. Распространенность заболевания (болезненность, prevalence) вычислялась по формуле: «(Число первичных обращений по поводу заболеваний, выявленных в данном и в предыдущие годы / средняя численность населения) x 1000». Информация о частоте встречаемости заболеваний взята на основе отчетов ГКУЗ РБ Медицинский информационно-аналитический центр, анализа картотеки ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр — общее количество пациентов и анализа Республиканской медицинской информационно-аналитической системы «ПроМед» — пациенты, находящиеся под активным наблюдением, поскольку заполнение данной базы началось в 2018 г. Диагноз «Неосвершенный остеогенез» устанавливался медицинскими генетиками на основании клинических признаков, таких как сочетание множественных низкотравматических переломов с ранним дебютом, наличие голубой окраски склер, патологии эмали и при исключении вторичных причин раннего развития остеопороза. Диагноз «Синдром Элерса-Данло» устанавливался медицинскими генетиками на основании модифицированных Вильфраншских критериев. Для части пациентов была проведена молекулярно-генетическая диагностика с применением метода параллельного массового секвенирования. Карты распространенности заболеваний составлены с использованием программного обеспечения Ms. Paint 3D.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в Республике Башкортостан было выявлено 199 пациентов с НО, из них под активным наблюдением — 69 (34,6%) пациентов. Мужчин выявлено 112, женщин — 87 человек. Доля пациентов младше 18 лет в целом по республике составила 36,1%. Основные характеристики данной выборки представлены в таблице 1. В Уфе зарегистрировано 80 пациентов, процент находящихся

ся под активным наблюдением несколько больше, чем в среднем по республике (42,5%), как и доля пациентов младше 18 лет (45%). В крупных городах с населением более 100 000 человек (Стерлитамак, Нефтекамск, Салават, Октябрьский) всего зарегистрировано 23 пациента, из них под активным наблюдением — только 6 (26%). Также отмечается преобладание пациентов старше 18 лет (74%), при этом доля пациентов с установленным молекулярным диагнозом сопоставима со средними показателями по республике (26%). В населенных пунктах с населением менее 100 000 человек проживает 96 пациентов с НО, из них 37 находятся под активным наблюдением (38,5%). Среди всех пациентов было выявлено 166 спорадических и 15 семейных случаев заболевания (табл. 2). Был проведен анализ распространенности НО в различных населенных пунктах Республики Башкортостан. Данные о распространенности НО в районах республики приведены на рис. 1.

В целом частота встречаемости НО по Республике Башкортостан составляет 5,031 случая на 100 000 населения, если провести расчет с учетом всех пациентов. Если объединить семейные случаи заболевания, частота уменьшится до 4,576 случая на 100 000 населения. Регионы с наиболее высокими показателями распространенности: Кушнаренковский, Аскинский, Нуримановский, Чишминский и Белокатайский, где частота встречаемости была больше 10 на 100 000 населения. Отчасти это объясняется семейными случаями в данных районах, но при корректировке частоты по семейным случаям показатели Аскинского, Нуримановского и Белокатайского районов не изменились. В большинстве районов и городов республики частота варьировала от 3 до 10 случаев на 100 000 населения, в Белорецком, Бирском, Туймазинском и Абзелиловском районах она была менее 3. В 21 районе и административном округе не было зарегистрировано ни одного пациента с НО. Отмечается

Таблица 1. Основные демографические характеристики пациентов с НО в Республике Башкортостан

Категории	До 18 лет	Старше 18 лет	Мужчины	Женщины
Всего пациентов	72 (0,361)	127 (0,639)	112 (0,562)	87 (0,438)
На учете в «ПроМед»	35 (0,486)	41 (0,322)	42 (0,375)	34 (0,390)
До 18 лет			39 (0,348)	33 (0,379)
Старше 18 лет			73 (0,652)	54 (0,621)

Таблица 2. Эпидемиологические характеристики пациентов с НО в Республике Башкортостан в зависимости от места проживания

Категории	Всего	Уфа	Города >100 000 населения	Города <100 000 населения
Всего пациентов	199	80	23	96
На учете в «ПроМед»	69 (0,346)	34 (0,425)	6 (0,260)	37 (0,385)
До 18 лет	72 (0,361)	36 (0,450)	6 (0,260)	30 (0,313)
Старше 18 лет	127 (0,639)	44 (0,550)	17 (0,740)	66 (0,687)

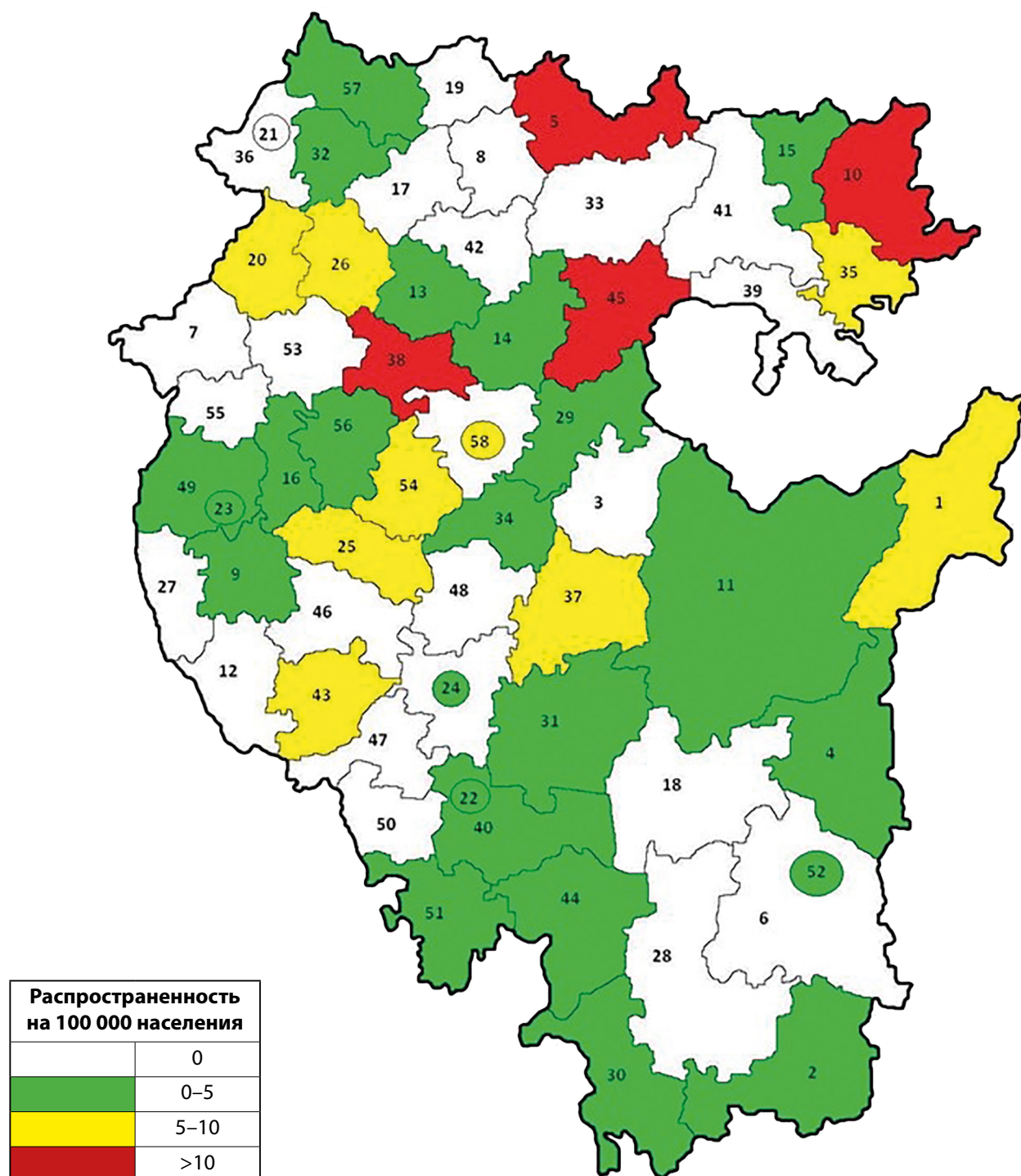


Рисунок 1. Территориальный анализ распространенности НО в Республике Башкортостан.

повышенная частота встречаемости НО в крупных городах республики — Уфе и Стерлитамаке, а также близлежащих районах, что, вероятнее всего, обусловлено более высоким качеством оказания медицинской помощи, и в Учалинском районе. Данный район относится к Башкирскому Зауралью и представляет регион с наименьшей транспортной доступностью относительно остальной территории республики, так как территория района вытянулась полосой вдоль восточного склона Уральских гор. Молекулярно-генетическое исследование проведено для 64 пациентов (32,1%), при этом выявлено 16 патогенных изменений в гене *COL1A1*, 11 патогенных мутаций в гене *COL1A2*, по одной мутации в генах *P3H1* и *IFITM5*.

Более подробные данные о молекулярной архитектуре НО представлены в предыдущих публикациях [6, 12, 13].

В целом в Республике Башкортостан зарегистрировано 133 пациента с синдромом Элерса-Данло, из них под активным наблюдением находятся 30 пациентов (22,5%). Мужчин в целом по республике 71 человек, женщин — 62. Как и в случае с НО, преобладают пациенты старше 18 лет — их 89 человек (66,9%). Основные демографические характеристики пациентов с СЭД представлены в таблице 3. В Уфе зарегистрированы 54 пациента с СЭД, из них только 8 человек находятся под активным наблюдением (14,8%), доля пациентов младше 18 лет чуть меньше, чем в целом по республике (26,9%). В крупных

Таблица 3. Основные характеристики пациентов с СЭД в Республике Башкортостан

Категории	До 18 лет	Старше 18 лет	Мужчин	Женщин
Всего пациентов	44 (0,330)	89 (0,670)	71 (0,533)	62 (0,467)
На учете в «ПроМед»	19 (0,431)	11 (0,123)	14 (0,197)	16 (0,258)
До 18 лет			21 (0,295)	23 (0,370)
Старше 18 лет			50 (0,705)	39 (0,629)

Таблица 4. Эпидемиологические характеристики пациентов с СЭД в Республике Башкортостан в зависимости от места проживания

Категории	Всего	Уфа	Города >100 000 населения	Города <100 000 населения
Всего СЭД	133	54	16	63
На учете в «ПроМед»	30 (0,225)	8 (0,148)	3 (0,187)	18 (0,286)
До 18 лет	44 (0,330)	16 (0,269)	5 (0,312)	23 (0,365)
Старше 18 лет	89 (0,669)	38 (0,703)	11 (0,688)	40 (0,635)

городах зарегистрировано 16 пациентов с СЭД, из них 3 пациента находятся под активным наблюдением (18,7%). Распределение по возрастным группам сопоставимо со средними данными по республике — 31,2% пациентов младше 18 лет. В населенных пунктах менее 100 000 населения проживают 63 пациента с СЭД, из них 23 младше 18 лет (36,5%). Под активным наблюдением находятся 18 пациентов (28,6%). Среди всех пациентов было выявлено 111 спорадических и 8 семейных случаев заболевания. Основные эпидемиологические данные по пациентам с синдромом Элерса-Данло представлены в таблице 4. Был проведен анализ распространенности СЭД в различных населенных пунктах Республики Башкортостан (рис. 2). В целом по республике распространенность СЭД составила 3,362 на 100 000 населения. При исключении семейных случаев заболевания частота составила 2,831 случая на 100 000. Районами, где частота встречаемости превысила 10 на 100 000 населения, были Бакалинский, Толбазинский и Миякинский, при этом при рассмотрении семейных случаев, как один, столь же высокие показатели остались в Толбазинском районе. В остальных районах и городах не было выявлено значимого преобладания частоты встречаемости случаев СЭД. В Уфе показатель распространенности составил 4,387 на 100 000 населения, после коррекции семейных случаев — 3,819. В 26 районах и административных округах не было зарегистрировано ни одного пациента с СЭД. При оценке географической распространенности синдрома в республике также не было выявлено зон накопления заболевания. Молекулярно-генетическое исследование проведено для 43 пациентов (32,3%), при этом выявлено 5 изменений нуклеотидной последовательности в гене COL5A1 и 3 — в гене COL5A2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования наследственных форм заболеваний соединительной ткани как в России, так и в мире, носят фрагментарный характер. Существует лишь несколько эпидемиологических исследований по оценке распро-

страненности НО в популяциях мира. В исследовании южноамериканской популяции Orolí et al. был оценен уровень распространенности скелетных дисплазий при рождении, частота встречаемости НО составила 0,4 на 10 000 новорожденных [14]. В исследовании Stoll. частота встречаемости НО при рождении составила 1 на 15 000 новорожденных в Страсбурге (Франция) и его окрестностях [13]. D.O. Sillence et al. при исследовании австралийской популяции выделили три больших группы пациентов с НО. Первая группа — доминантно наследуемый НО с голубыми склерами. По данным переписи населения 1976 г., минимальная частота в штате Виктория оценивалась как 127 на 3 746 000, то есть 3–4 на 100 000 населения. В период с 1955 по 1974 гг. включительно минимальная заболеваемость составила 3–5 на 100 000 или 1 на 28 500 живорожденных. Вторая группа — перинатальный летальный НО с рентгенографически «сморщенными» бедренными костями и ребрами с «четками». В период с 1965 по 1975 гг. родилось 12 младенцев с этим вариантом НО, частота составила 12 на 749 851 или 1–6 на 100 000 живорождений. Третья группа — прогрессивно деформирующий НО с нормальными склерами. В 1976 г., когда численность населения по переписи составляла 3 746 000 человек, в штате Виктория проживало 18 больных. Таким образом, минимальная распространенность этого синдрома составляла 18 на 3 746 000, то есть 0,48 на 100 000. В период с 1955 по 1976 гг. включительно в штате Виктория был зарегистрирован 21 больной новорожденный, 13 из которых выжили, а 8 умерли. Таким образом, минимальная заболеваемость составила 21 на 1 444 716, то есть 1,45 на 100 000 живорожденных [16]. В Дании частота болезни в популяции составила 21,8 случая на 100 000 населения [17]. НО встречается во всем мире без гендерных различий. По оценкам, в Соединенных Штатах насчитывается примерно 25 000–50 000 больных. Хотя эти цифры могут быть занижены, поскольку легкие формы НО зачастую остаются недиагностированными. Один случай НО приходится примерно на 10 000 живорожденных в США, но во всем мире заболеваемость

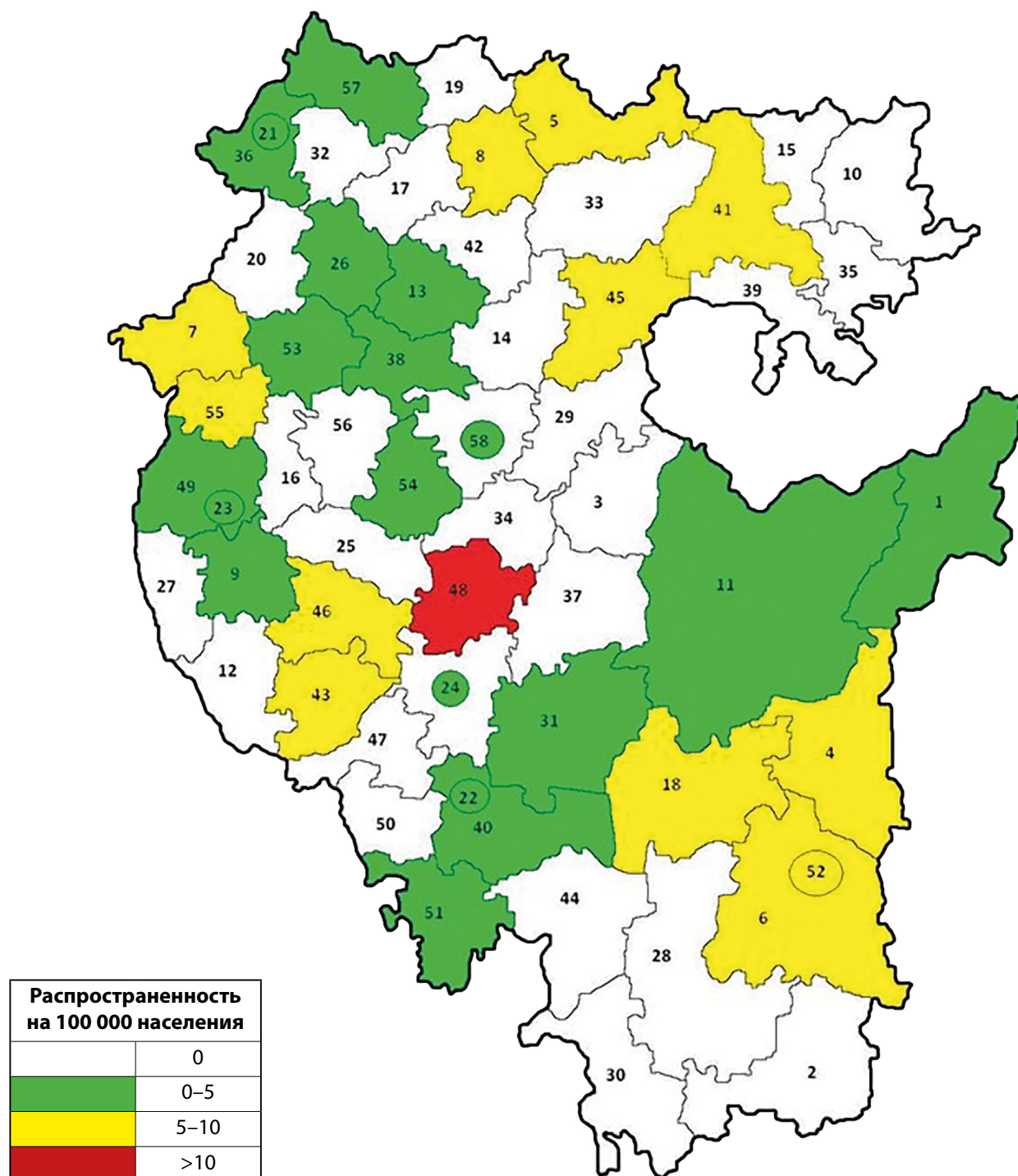


Рисунок 2. Территориальный анализ распространенности СЭД в Республике Башкортостан.

варьируется [18]. Если учитывать данную оценку с поправкой на численность населения (в США в 2007 г. — 302,2 млн, в России на 1 августа 2015 г. — 146,4 млн человек), в РФ может находиться 12 500–25 000 пациентов с НО. В российский регистр НО включено описание 650 случаев, из них 421 — у детей, что свидетельствует о значительной по масштабам гиподиагностике заболевания. Причиной этому может быть недостаточная осведомленность врачей в вопросах диагностики и лечения НО [19]. В российских популяциях распространенность НО с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования составляет в республиках Адыгея 1:65 000, Саха Якутия 1:7869, Башкортостан 1:24 824, Татарстан 1:52 316,

Удмуртия 1:22 194, Марий Эл 1:57 190, Костромская область 1:74 080, Тверская область 1:25 333. При исследовании распространенности НО в Ростовской области выявлено 19 семей (29 больных) с АД типом наследования и 1 семья (1 больной) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Общая распространенность заболевания составила 1:16 582 (или 6,03 на 100 000 населения) [20].

СЭД является относительно редким заболеванием, поражающим 1 на 5000–10 000 человек. Данные литературы противоречивы, что связано с недостаточным количеством исследований, отсутствием до определенного времени унифицированных подходов к диагностике

и в целом ее высокой сложностью [9, 10]. На сегодняшний день не выявлено существенных расовых или географических факторов, влияющих на распространенность СЭД. Классический тип СЭД присутствует примерно у 1 из каждых 20 000 человек [11]. Лица с отягощенной наследственностью имеют 50% вероятность развития болезни [21]. Сосудистый тип СЭД составляет относительно небольшой процент всех случаев (около 4–5%) и поражает примерно 1 из каждых 50 000–250 000 человек [9]. Кроме того, дети людей с этим заболеванием имеют 50% шанс унаследовать заболевание, поскольку сосудистый СЭД почти всегда имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Гипермобильность, отличительная черта гипермобильного типа СЭД, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и в целом это наиболее распространенный тип СЭД, но точная частота не определена из-за отсутствия понимания, что есть гипермобильный тип СЭД, а что — доброкачественная гипермобильность или часть недифференцированного фенотипа, поскольку отсутствуют подтверждающие молекулярно-генетические тесты, способные помочь в дифференциальной диагностике данного типа СЭД [22, 23]. Исследования частоты встречаемости в России носят единичный характер. Так, по данным Зинченко и соавт., в популяциях европейской части России распространенность СЭД I и СЭД II составила в среднем 1:9466 с вариацией по популяциям: 1:1716 в Татарстане, 1:1892 в Карачаево-Черкесской Республике, 1:3675 в Брянской области, 1:4169 в Башкортостане, 1:6815 в Ростовской области, 1:14 331 в Кировской области, 1:20 000 в Архангельской области, 1:29 739 в Удмуртии, 1:25 333 в Тверской области, 1:30 479 в Краснодарском крае, 1:30 767 в Марий Эл, 1:37 784 в Чувашии, 1:50 900 в Адыгее [24–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общая распространенность несовершенного остеогенеза в Республике Башкортостан составила 5,031 случая на 100 тыс. населения, синдрома Элерса-Данло — 3,362 случаев на 100 000 населения. Пациенты с несовершенным остеогенезом чаще находятся под активным наблюдением по сравнению с теми, у кого диагностирован синдром Элерса-Данло (48,6% и 22,5% соответственно), что объясняется более длительным периодом работы с этой группой больных. Как и для многофакторных заболеваний соединительной ткани, отмечается выраженная территориальная неоднородность, связанная как с накоплением семейных случаев, так и с особенностями оказания медицинской помощи данным категориям пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Грант в форме субсидий из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых — аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса — НОЦ-ГМУ-2023).

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

Участие авторов. Тюрин А.В. — написание статьи; Валеева Д.И. — получение, анализ данных и интерпретация результатов; Ахиярова К.Э. — получение, анализ данных и интерпретация результатов; Хусаинова Р.И. — разработка концепции и дизайна исследования.

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

- Marom R, Lee Y, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2016;172(4):367–383. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31532>
- Robinson M-E, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone.* 2019;126:11–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.021>
- Peddada KV, Sullivan BT, Margalit A, Sponseller PD. Fracture Patterns Differ Between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures. *J Pediatr Orthop.* 2018;38(4):e207–e212. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001137>
- Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):17052. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.52>
- Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):708–715. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000813>
- Nadyrshina D, Zaripova A, Tyurin A, Minniakhmetov I, Zakharova E, Khusainova R. Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). *Genes (Basel).* 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13010124>
- Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers–Danlos Syndromes. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2020; 6. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0194-9>
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012;82(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x>
- Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1869–1880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.06.120>
- Pinna R, Cocco F, Campus G, et al. Genetic and developmental disorders of the oral mucosa: Epidemiology; molecular mechanisms; diagnostic criteria; management. *Periodontol 2000.* 2019;80(1):12–27. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12261>
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers–Danlos syndrome, classic type. *Genet Med.* 2010;12(10):597–605. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181eed412>
- Merkuryeva E, Markova T, Tyurin A, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Calvarial Doughnut Lesions with Bone Fragility in Three Families with a Recurrent SGMS2 Gene Variant. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24098021>
- Tyurin A, Merkuryeva E, Zaripova A, et al. Does the c.-14C>T Mutation in the IFITM5 Gene Provide Identical Phenotypes for Osteogenesis Imperfecta Type V? Data from Russia and a Literature Review. *Biomedicines.* 2022;10(10):2363. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102363>
- Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet.* 1986;23(4):328–332. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.23.4.328>
- Stoll C, Dott B, Roth M, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet.* 1989;35(2):88–92. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb02912.x>
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16(2):101–116. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>
- Andersen PE, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet.* 1989;36(4):250–255. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb03198.x>

18. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporosis Rep.* 2007;5(3):91-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z>
19. Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В. Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: Результаты аудита Федерального регистра // *Педиатрическая фармакология.* — 2016. — Т. 13. — С. 44–48. [Yakhyayeva GT, Namazova-Baranova LS, Margiyeva TV, Chumakova OV. Osteogenesis imperfecta in children in the Russian Federation: Results of the Federal registry audit. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(1):44-48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1514>
20. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Особенности медико-генетического консультирования в различных популяциях и этнических группах // *Медицинская генетика.* — 2008. — Т. 7. — С. 20–29. [Zinchenko RA, Ginter EK. Osobennosti Medikomediko-Geneticheskogo geneticheskogo Konsul'tirovaniya konsul'tirovaniya v Razlichnyh razlichnyh Populyaciayah populyaciayah i Etnicheskikh etnicheskikh Gruppahgruppah. *Medicinskaya genetika.* 2008;7:20-29 (In Russ.)]
21. Malfait F, De Paep A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2005. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30070>
22. Peterson B, Coda A, Pacey V, Hawke F. Physical and mechanical therapies for lower limb symptoms in children with Hypermobility Spectrum Disorder and Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2018;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-018-0302-1>
23. Jansson A, Saartok T, Werner S, Renström P. General joint laxity in 1845 Swedish school children of different ages: Age- and gender-specific distributions. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2004. doi: <https://doi.org/10.1080/08035250410023971>
24. Амелина С.С., Шокарев Р.А., Кривенцова Н.В., Хлебникова О.В., Ельчинова Г.И., Зинченко Р.А. Генетико-эпидемиологическое изучение Ростовской области // *Медицинская генетика.* — 2005. — Т. 4. — С. 371–377. [Amelina SS, Shokarev RA, Krivencova NV, Hlebnikova OV, El'chinova GI, Zinchenko RA. Genetiko-Epidemiologicheskoe epidemiologicheskoe izuchenie Rostovskoj Oblastioblasti. *Medicinskaya genetika.* 2005;4:371-377 (In Russ.)]
25. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Кириллов А.Г., и др. Дифференциация Этнических Групп России По Генам Наследственных Болезней // *Медицинская генетика.* — 2007. — Т. 6. — С. 29–37. [Zinchenko RA, El'chinova GI, Galkina VA, Kirillov AG, i dr. Differenciaciya Etnicheskikh Grupp Rossii Po Genam Nasledstvennyh Boleznij. *Medicinskaya genetika.* 2007;6:29-37 (In Russ.)]
26. Зинченко Р.А., Гинтер, Е.К. Наследственные Болезни в Популяциях Человека. В: «Национальное руководство. Наследственные болезни»; Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Eds.; ГЭОТАР-Медиа: Москва, 2012; С. 662–704. [Zinchenko RA, Ginter EK. Nasledstvennye Bolezni v Populyaciayah Cheloveka. V: «Nacional'noe rukovodstvo. Nasledstvennye bolezni»; Bochkov NP, Ginter EK, Puzyrev VP, Eds.; GEOTAR-Media: Moskva, 2012; S. 662–704 (In Russ.)]
27. Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Старцева Е.А., Козлова С.И., и др. Медико- и Популяционно-Генетическое Описание Архангельской Области // *Генетика.* — 1996. — Т. 32. — С. 837–841 [Mamedova RA, El'chinova GI, Starceva EA, Kozlova SI, i dr. Mediko-i Populyacionno-Geneticheskoe Opisanie Arhangel'skoj Oblasti. *Genetika.* 1996;32:837-841 (In Russ.)]
28. Макаов А.Х., Ельчинова Г.И., Галкина В.А., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Распространенность Синдрома Элерса-Данло в Ряде Популяций России // *Современные проблемы науки и образования.* 2016 [Makaov AH, El'chinova GI, Galkina VA, Kucev SI, Zinchenko RA. Rasprostranennost' Sindroma Elersa-Danlo v Ryade Populyacij Rossii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016 (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тюрин Антон Викторович**, к.м.н., доцент [Anton V. Tyurin, PhD, associate professor]; адрес: г. Уфа, ул. Ленина 3, 450008 [address: Ufa Lenina str. 3, 450008]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>; Scopus Author ID: 57195130662; eLibrary SPIN: 5046-3704; e-mail: anton.bgmu@gmail.com

Валеева Диана Ильдаровна [Diana I. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-3719>; e-mail: Diana2537@yandex.ru

Ахиярова Карина Эриковна [Karina E. Akhiiarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>; eLibrary SPIN: 8796-2645; e-mail: liciadesu@gmail.com

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., доцент [Rita I. Khusainova, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; eLibrary SPIN: 4091-9326; e-mail: ritakh@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 27.01.2024. Одобрена к публикации: 05.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тюрин А.В., Валеева Д.И., Ахиярова К.Э., Хусаинова Р.И. Исследование распространенности несовершенного остеогенеза и синдрома Элерса-Данло в Республике Башкортостан // *Остеопороз и остеопатии.* — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13158>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tyurin AV, Valeeva DI, Ahiiarova KE, Khusainova RI. Study of the prevalence of osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlo syndrome in the Republic of Bashkortostan. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(3):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13158>

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА



© И.Г. Кушнарева*, Т.В. Попкова, М.А. Макаров

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

ОБОСНОВАНИЕ. Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов. Тяжелым осложнением СКВ являются асептические некрозы костей, которые характеризуются выраженным болевым синдромом, нарушением функции суставов, снижением качества жизни и инвалидизацией. Несмотря на то, что эндопротезирование тазобедренного сустава является технически отработанным методом оперативного лечения, пациенты с СКВ по-прежнему составляют группу повышенного риска развития осложнений на всех этапах периоперационного периода.

ЦЕЛЬ. Описать влияние СКВ на развитие интраоперационных осложнений при выполнении эндопротезирования тазобедренных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 133 пациента с диагнозом СКВ, которым за период с 1998 по 2021 гг. выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Все оперативные вмешательства выполнялись в травматолого-ортопедическом отделении НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. В группе больных СКВ преобладали женщины, соотношение женщин и мужчинам составило 7,3:1 соответственно. Средний возраст пациентов на момент операции — $36,6 \pm 12,6$ года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Эндопротезирование тазобедренного сустава всем пациентам ($n=133$) выполняли стандартно в положении пациента на здоровом боку из переднебокового доступа Хардинга. В 75 случаях (56,3%) была выполнена дополнительная фиксация вертлужного компонента винтами. В 10 случаях был наложен серкляж на проксимальный отдел бедренной кости по причине перелома, возникшего при разработке костномозгового канала. Для уточнения факторов, влияющих на развитие интраоперационного перелома, пациенты с СКВ были разделены на 2 группы: первая группа ($n=10$) — с интраоперационным переломом, вторая ($n=123$) — без перелома. Проведена сравнительная характеристика первой и второй групп. Еще одно осложнение на этапе оперативного лечения — повышенный объем кровопотери, потребовавший переливания эритроцитарной взвеси. Таких пациентов было 54 (40,6%). В отношении пациентов с повышенным объемом кровопотери мы сравнили клинико-лабораторные характеристики больных непосредственно перед оперативным лечением с повышенным объемом кровопотери и без такового.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В исследовании мы провели анализ полученных интраоперационных осложнений. Мы не получили подтверждение влияния суточной и кумулятивной доз ГК, а также степени активности и течения СКВ на риск интраоперационного перелома. Достоверно выше вероятность перелома оказалась у пациентов с исходно сниженной минеральной плотностью костной ткани.

В отношении повышенного объема кровопотери у пациентов с СКВ, достоверно выявлена связь с исходной анемией (сниженным уровнем гемоглобина и гематокрита) в предоперационном периоде ($p<0,001$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная красная волчанка; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; интраоперационные осложнения.

INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DURING TOTAL HIP REPLACEMENT

© Irina G. Kushnareva*, Tatiana V. Popkova, Maksim A. Makarov

Scientific and Research Rheumatology Institute n.a. V.A. Nasonova, Moscow, Russia

BACKGROUND: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic disease of unknown etiology characterized by systemic immuno-inflammatory damage to vital organs. A serious complication of SLE is aseptic bone necrosis, which is characterized by severe pain syndrome, impaired joint function, decreased quality of life and disability. Despite the fact that hip replacement is a technically proven method of surgical treatment, patients with SLE are still at increased risk of complications at all stages of the perioperative period.

AIM: the aim of the work is to describe the effect of SLE on the development of intraoperative complications during hip replacement.

MATERIALS AND METHODS: The study included 133 patients diagnosed with SLE who underwent total hip replacement between 1998 and 2021. All surgical interventions were performed in the traumatology and orthopaedic department. The group of patients with SLE was dominated by women, the ratio of women to men was 7.3:1, respectively. The average age of patients at the time of surgery was 36.6 ± 12.6 years.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: Hip replacement in all patients (n=133) was performed as standard in the patient's position on the healthy side from the anterolateral Harding access. In 75 cases (56.3%), additional fixation of the acetabulum component with screws was performed. In 10 cases, a cerclage was applied to the proximal femur due to a fracture that occurred during the development of the bone marrow canal. To clarify the factors influencing the development of an intraoperative fracture, patients with SLE were divided into 2 groups: the first group (n=10) — with an intraoperative fracture, the second (n=123) — without a fracture. The comparative characteristics of the first and second groups are carried out. Another complication at the stage of surgical treatment is an increased volume of blood loss, which required transfusion of erythrocyte suspension. There were 54 such patients (40.6%). In relation to patients with increased blood loss, we compared the clinical and laboratory characteristics of patients immediately before surgical treatment, with and without increased blood loss.

CONCLUSION: In the study, we analyzed the resulting intraoperative complications. We have not received confirmation of the effect of daily and cumulative doses of HA, as well as the degree of activity and course of SLE on the risk of intraoperative fracture. The probability of fracture was significantly higher in patients with initially reduced bone mineral density. With regard to the increased volume of blood loss in patients with SLE, a significant association was found with baseline anemia (reduced hemoglobin and hematocrit levels) in the preoperative period ($p<0.001$).

KEYWORDS: systemic lupus erythematosus; total hip replacement; intraoperative complications.

ОБОСНОВАНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2].

Внедрение новых методов диагностики и лечения позволило увеличить выживаемость пациентов с СКВ. В то же время сохраняется большое число больных, нуждающихся в эндопротезировании тазобедренного сустава. Несмотря на то, что эндопротезирование тазобедренного сустава является технически отработанным методом оперативного лечения, пациенты с СКВ составляют группу повышенного риска развития осложнений на этапе предоперационной подготовки, во время операции, а также в послеоперационном периоде (раннем и позднем).

В исследованиях [3–5] было показано, что частота периоперационных осложнений выше, а длительность пребывания в стационаре после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных СКВ больше по сравнению с группой контроля (пациенты без СКВ). В то же время в работах [6, 7] связь СКВ с послеоперационными осложнениями не установлена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель работы — описать влияние СКВ на развитие интраоперационных осложнений при выполнении эндопротезирования тазобедренных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Время исследования. Период наблюдения 1998–2021 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучались пациенты с системной красной волчанкой, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Критерии включения: взрослые пациенты (возраст более 18 лет), достоверно установленный диагноз СКВ согласно классификационным критериям, инструментально подтвержденное повреждение тазобедренного сустава.

Критерии исключения: высокая активность основного заболевания, наличие острого инфекционного процесса на период госпитализации, отсутствие возможности самостоятельной ходьбы с дополнительной опорой и без.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций) — сплошной.

Дизайн исследования

Было выполнено одноцентровое наблюдательное одномоментное ретроспективное исследование за период с 1998 по 2021 гг.

Методы

В исследование включены 133 пациента с диагнозом СКВ согласно классификационным критериям ACR [8]. В группе больных СКВ преобладали женщины, соотношение женщин и мужчин — 7,3:1 соответственно. Средний возраст пациентов на момент операции составил $36,6 \pm 12,6$ года. Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI 2K [9]. Преобладал хронический вариант течения болезни и низкая степень активности. АФС был диагностирован у 26 (19,5%) пациентов.

Все пациенты находились на терапии глюкокортикоидами (ГК). Средняя суточная доза ГК составила от 5 до 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон; кумулятивная доза преднизолона имела разброс от 1800 мг до 62 655 мг. Оценивалась иммуносупрессивная терапия на момент оперативного лечения: гидроксихлорохин принимали 75 человек (56,3%), азатиоприн — 22 человека (16,5%), метотрексат — 6 человек (4,5%), микофенолата мофетил — 1 человек (0,7%). 4 пациента (3%) находились на генно-инженерной биологической терапии ритуксимабом. У данной группы пациентов оперативное лечение выполнялось спустя не менее 4 месяцев после очередного введения препарата.

Для оценки функции тазобедренного сустава использовали опросник Харриса (Harris Hip Score, HHS), разработанный для стандартизированной оценки дисфункции у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. В опросник включено 4 компонента: боль (1 пункт, 0–44 балла), функциональная активность (7 пунктов, 0–47 баллов), деформация (1 пункт, 0–4 балла) и объем движений (2 пункта, 0–5 баллов). Опросник Харриса заполняется пациентом и врачом, при этом чем выше

суммарный балл, тем лучше результат. Максимальный возможный балл — 100, значения ниже 70 рассматриваются как неудовлетворительный результат, 70–80 — удовлетворительный, 80–90 — хороший и 90–100 — отличный [10]. Средний показатель функционального статуса тазобедренного сустава, оцениваемый по шкале Харрис, к моменту операции составлял $45,6 \pm 13,1$ балла, что трактуется как неудовлетворительное состояние.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по Визуально-аналоговой шкале боли [11]. Все больные с поражением тазобедренного сустава отмечали интенсивный болевой синдром механического характера, ограничение движений и снижение опороспособности конечности, ограничение самообслуживания.

У пациентов с СКВ оценивали частоту коморбидных заболеваний. Наиболее часто встречалось поражение сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь зафиксирована у 44 пациентов (33,1%), ишемическая болезнь сердца — у 8 больных (6%) СКВ.

Необходимо отметить, что у пациентов СКВ в анамнезе была бактериальная инфекция (туберкулез, фурункулез, постинъекционные абсцессы) у 25 пациентов (18,8%), поражение щитовидной железы наблюдалось у 13 больных (9,8%), хроническая болезнь почек зафиксирована у 9 (6,8%) пациентов, компенсированный сахарный диабет 2 типа встречался у 5 пациентов (3,8%), онкологическое заболевание зафиксировано у 6 (4,5%) пациентов с СКВ. Другие заболевания встречались достаточно редко, при этом какого-либо влияния на результаты хирургического лечения не оказывали.

Асептический некроз других локализаций был диагностирован у 15 (11,3%) пациентов, а сопутствующее снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), зафиксированное по данным денситометрии проксимального отдела бедренной кости, — у 10 (7,5%) больных СКВ.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СКВ (n=133)

Показатели	Кол-во	%
Пол:		
Мужской	16	12,0
Женский	117	88,0
Возраст, годы	$36,6 \pm 12,6$	
Длительность заболевания пациентов, мес	$89,0 \pm 87,2$ мес	
Степень активности:		
Ремиссия (SLEDAI 2K — 0 баллов)	16	12,0
Низкая (SLEDAI 2K — 1–4 баллов)	80	60,2
Средняя степень активности (SLEDAI 2K — 5–10 баллов)	37	27,8
Течение СКВ:		
Острое	22	16,5
Подострое	27	20,3
Хроническое	84	63,2

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с СКВ (n=133)

Проявления	Абсолютное кол-во	%
Клинические проявления СКВ		
Поражение кожи	90	67,7
Поражение слизистых оболочек	24	18,0
Артриты	100	75,2
Серозит (плеврит и/или перикардит)	30	22,5
Люпус-нефрит (гистологически установленный)	20	15,0
Поражение ЦНС	18	13,5
Гематологические нарушения	51	38,3
Иммунологические нарушения (аДНК, аКЛ)	87	65,4
Антинуклеарный фактор	133	100
Лечение на момент операции		
Гидроксихлорохин	53	39,8
Азатиоприн	22	16,5
Микофенолата мофетил	1	0,7
Метотрексат	6	4,5
Ритуксимаб	4	3,0

Статистический анализ

Методы статистической обработки соответствовали дизайну исследования, что позволило с достаточной достоверностью решать поставленные задачи. Номинальные исчисляемые признаки (типа «да или нет»), анализировались таблицы сопряженности, коэффициент χ^2 Фишера-Пирсона и коэффициент сопряженности — ϕ . Порядковые исчисляемые признаки (типа «лучше — хуже») применялся коэффициент корреляции Кендела. Количественные показатели R_{xy} , коэффициент корреляции Пирсона. Анализ статистической значимости средних значений при сравнении независимых выборок выполнялся в программе SPSS 22 — t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эндопротезирование тазобедренного сустава всем пациентам ($n=133$) выполняли стандартно в положении пациента на здоровом боку из передне-бокового доступа Хардинга. Среднее время операции составило $94,9 \pm 23,96$ мин. Состав операционных бригад был различен. Первым хирургом в бригаде всегда назначался один из опытных травматологов-ортопедов отделения. Попытка выявить корреляцию частоты осложнений и состава оперирующей бригады не проводилась.

В 75 случаях (56,3%) была выполнена дополнительная фиксация вертлужного компонента винтами. В 10 случаях был наложен серкляж на проксимальный отдел бедренной кости по причине перелома, возникшего при разработке костно-мозгового канала (рис. 1). У одного из 10 пациентов с переломом бедренной кости был выявлен также перелом дна вертлужной впадины, по причине которого была проведена пластика аутокостью.

Для уточнения факторов, влияющих на развитие интраоперационного перелома, пациенты с СКВ были разделены на 2 группы: первая группа ($n=10$) — с интраоперационным переломом, вторая ($n=123$) — без перелома (табл. 3). Проведена сравнительная характеристика первой и второй групп.

Средний возраст пациентов, у которых случился интраоперационный перелом, составил $43,0 \pm 11,7$ года, что превышает показатель больных 2 группы, у которых не было перелома, — $35,7 \pm 12,7$ года ($p=0,087$). В группе



Рисунок 1. Рентгенограмма пациента с интраоперационным переломом проксимального отдела бедренной кости, фиксированным серкляжом.

с интраоперационным переломом у 6 (60%) преобладала низкая степень активности по SLEDAI 2K.

Все пациенты находились на ГК терапии. Однако в нашем исследовании, несмотря на то, что медиана средней суточной дозы ГК в обеих группах была одинакова (10,0), а абсолютный показатель был больше у пациентов с осложнениями: $10,0 \pm 4,7$ мг против $8,2 \pm 4,8$ мг, факт приема ГК в большей суточной дозе не стал предиктором

Таблица 3. Клинические характеристики больных СКВ с и без интраоперационного перелома

Признак	Интраоперационный перелом $n=10$	Без интраоперационного перелома $n=123$	p
Возраст	$43,0 \pm 11,7$	$35,7 \pm 12,7$	0,087
Длительность заболевания, мес	$46,5 \pm 38,2$	$88,1 \pm 87,4$	0,536
Средняя суточная доза ГК	$10,0 \pm 4,7$	$8,2 \pm 4,8$	0,191
Кумулятивная доза ГК	$16007,2 \pm 10723,9$	$20641,6 \pm 15019,1$	0,287
Асептический некроз других костей	1 (10%)	9 (9,7%)	0,901
Сниженная МПКТ по данным денситометрии шейки бедренной кости	10 (100%)	28 (30,1%)	0,014
Активность заболевания:			
Ремиссия (SLEDAI 2K — 0 баллов)	1 (10,0%)	9 (7,3%)	0,949
Низкая (SLEDAI 2K — 1–4 балла)	6 (60,0%)	52 (42,3%)	
Умеренная (SLEDAI 2K — 5–10 баллов)	3 (30,0%)	3 (2,4%)	

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с СКВ перед оперативным лечением с повышенным объемом кровопотери

Признак	n=54	n=79	p
Возраст	37,1±12,4	36,5±12,9	0,142
Суточная доза ГК	8,9±4,4	7,8±4,5	0,658
Прием антикоагулянтов/антиагрегантов	5 (3,7%)	11 (13,9%)	0,257
АФС	9 (6,7%)	17 (21,5%)	0,963
Объем кровопотери, мл	619,4± 293,3	547,7±260,6	0,004*
Исходный гемоглобин, г/л	119,5±17,2	128,3±15,6	0,043*
Гематокрит, %	36,5±4,8	38,4±4,5	<0,001*
Эритроциты, *10 ¹²	4,2±0,5	4,4±0,6	0,007*
Тромбоциты, *10 ⁹	255,1±74,4	256,3±68,1	0,505
АЧТВ, сек	29,9±7,1	29,8±6,8	0,222
Фибриноген, г/л	3,5±0,7	5,2±1,3	0,919
Протромбин по Квику, %	114,2±20,4	110,4±17,3	0,075
Длительность операции, мин	93,6±24,2	96,0±25,0	0,089
Интраоперационный перипротезный перелом	4 (3,0%)	6 (7,5%)	0,855

Примечание: *p<0,05.

интраоперационного перелома (p=0,191). В отношении кумулятивной дозы ГК результат оказался обратный: среди больных, получивших осложнение, она составила 16007,2±10723,9 мг, у остальных пациентов — 20641,6±15019,1 мг.

Аналогично, мы не выявили в качестве фактора риска возможного интраоперационного перелома наличие асептического некроза нескольких костей (p=0,901). Однако выявилась зависимость полученных переломов и сопутствующей сниженной МПКТ: у всех 10 пациентов, по данным денситометрии по шейке бедренной кости, выполненной до операции, были значения, характерные для сниженной МПКТ (менее -1.0 SD от пиковой массы кости) (p=0,014).

Еще одно осложнение на этапе оперативного лечения — повышенный объем кровопотери, потребовавший переливания эритроцитарной взвеси. Таких пациентов было 54 (40,6%). В 41 случае (30,8%) оперативное лечение выполнялось с исходным уровнем гемоглобина у пациентов менее 120 г/л.

В отношении пациентов с повышенным объемом кровопотери мы сравнили клинико-лабораторные характеристики больных непосредственно перед оперативным лечением, с повышенным объемом кровопотери и без такового (табл. 4).

Объем кровопотери у исследуемой группы пациентов составил 619,4±293,3 мл, что больше объема остальных пациентов (547,7±260,6), которым переливание крови не проводилось.

Мы проанализировали все доступные показатели, которые могли бы повлиять на объем кровопотери. Исходно уровни гемоглобина и гематокрита были меньше

у пациентов с СКВ, которым потребовалось впоследствии переливание крови: 119,5±17,2 г/л и 36,5±4,8 соответственно (p=0,043 и p<0,001).

При анализе таких факторов, как прием антиагрегантов и антикоагулянтов, наличие антифосфолипидного синдрома а также факта интраоперационного перелома, достоверного влияния на объем интраоперационной кровопотери не выявлено.

После операции всем больным проводили профилактику тромбоза, которая заключалась в ранней активизации после операции, эластическом бинтовании нижних конечностей либо ношении компрессионного трикотажа в течение 6 недель после операции, фармакологической терапии. В качестве фармакологической профилактики использовали низкомолекулярные гепарины (фраксипарин — 93 (69,9%) пациента, клексан — 1 (0,7%) пациент, ксарелто — 6 (4,5%) пациентов, прадакса — 20 (15,0%) пациентов, сулодексид — 3 (2,2%) пациента. У 10 пациентов не удалось установить вид антикоагулянтной терапии. Длительность профилактического курса антибиотиков составила 5–7 суток.

У всех пациентов было отмечено первичное заживление послеоперационной раны, без ранних инфекционных осложнений.

Отдаленные результаты операции оценивались как на очном приеме, так и посредством телефонного обзвона пациентов. По полученным данным, общий функциональный статус тазобедренного сустава по шкале Харрис более 90 баллов был зафиксирован у 87,3% пациентов. Оценка болевого синдрома по ВАШ 0–10 баллов зафиксирована у 84,1% пациентов (табл. 5).

Таблица 5. Отдаленные результаты

Признак	Количество
Ходьба с дополнительной опорой	6,4%
Харрис > 90 баллов	87,3%
ВАШ 0–10 мм	84,1%

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе нередко отмечается такое осложнение эндопротезирования, как интраоперационные переломы [12]. При использовании бесцементных эндопротезов геометрическая подгонка имплантата важна для достижения хорошей первичной стабильности. Таким образом, тщательная подготовка бедренного канала и выбор правильного размера и формы имплантата имеют важное значение для достижения стабильности, как в ранние сроки после операции, так и в отдаленном периоде. Именно на этапе разработки бедренного канала чаще всего происходит повреждение кости. Поскольку интраоперационные переломы бедренной кости приводят к ухудшению функциональных результатов и снижению удовлетворенности пациентов, важно определить группу риска и избежать осложнений [13]. В нашем исследовании переломы проксимального отдела бедра были зафиксированы у 10 пациентов. Таким образом, частота данного осложнения составила 7,5%, что превышает частоту в общей популяции в 1,5–2 раза [14].

Мы проанализировали характеристики пациентов, которые могли бы повлиять на развитие данного осложнения. Средний возраст пациентов, у которых случился интраоперационный перелом, был больше, по сравнению с другими больными ($43,0 \pm 11,7$ года и $35,7 \pm 12,7$ года соответственно ($p=0,087$)). Все пациенты весь период заболевания находились на ГК терапии. Несмотря на высокую эффективность при СКВ, использование ГК имеет свои ограничения, в первую очередь обусловленные развитием побочных эффектов [15].

Одним из осложнений является ГК-индуцированный остеопороз [16].

Мы не доказали в качестве фактора риска возможного интраоперационного перелома наличие асептического некроза нескольких костей ($p=0,901$). Однако выявилась зависимость полученных переломов и сопутствующей сниженной МПКТ: у всех 10 пациентов, по данным денситометрии шейки бедренной кости, выполненной до операции, были значения, характерные для сниженной МПКТ менее -1.0 SD по шейке бедренной кости ($p=0,014$).

Повышенное внимание заслуживают пациенты с сопутствующими заболеваниями. Много работ представлено в отношении высокого риска периоперационных осложнений, в частности интраоперационного перелома бедренной кости, у пациентов с ожирением [17–19].

Однако в одном метаанализе [20], который оценивал осложнения более 580 тыс. пациентов с ожирением при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава, было выявлено, что риск перипротезных переломов не был значительно выше в группе с ожирением, чем у пациентов без ожирения. Также не нашел связи интраоперационных переломов с ожирением Kaspar Tootsi et al. [21]. Среди пациентов нашего исследования только у 1 был повышен ИМТ, а статистический анализ не подтвердил связь.

Объем кровопотери в исследуемой группе пациентов составил $619,4 \pm 293,3$ мл и был достоверно выше, чем у остальных пациентов ($547,7 \pm 260,6$). Исходно уровни гемоглобина и гематокрита были меньше у пациентов

с СКВ, которым потребовалось впоследствии переливание крови: $119,5 \pm 17,2$ г/л и $36,5 \pm 4,8$ соответственно ($p=0,043$ и $p<0,001$). Как известно, при повреждении сосудистой стенки эритроциты крови выделяют ряд факторов (ADP, TxA2 и др.), вызывающих агрегацию тромбоцитов и формирование тромба. Кроме того, эритроциты связывают NO крови. При низком уровне эритроцитов количество выделяемых факторов уменьшается, а количество NO крови повышается, приводя к ухудшению агрегации тромбоцитов и, как следствие, к увеличению времени свертывания крови.

Об этом осложнении упоминается в нескольких литературных источниках. Так, Susan M. Goodman and Anne R. Bass (2018 г.) в своей работе показали, что у пациентов с СКВ, перенесших тотальное эндопротезирование, наблюдается увеличение частоты ранних послеоперационных осложнений [22], а Nathaniel R. Smilowitz et al. (2018 г.) отметили, что пациенты с СКВ особенно уязвимы к послеоперационной анемии, тромбоцитопении, переливанию крови [23]. Также, по утверждению Dorsch CA, Meyerhoff J. (1982 г.) и Shevchuk SV (2007 г.), СКВ сама по себе может индуцировать антитела к антикоагулянтным факторам и аномальную активацию, и агрегацию тромбоцитов [24, 25]. По мнению Linge P. et al. и Takahashi H. et al., СКВ является предрасполагающим фактором к нарушениям свертываемости крови и, возможно, к более высокому риску кровотечений [26, 27]. Данный факт находит подтверждение еще в одном исследовании, целью которого был обзор клинических исходов пациентов с СКВ, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава [28]. Оно показало, что периоперационный риск кровотечения у пациентов с СКВ выше, чем у больных с другими диагнозами. Более раннее исследование также продемонстрировало, что уровень гемоглобина после операции у пациентов с СКВ был ниже, чем у других пациентов. Авторы объясняли это более высоким уровнем кровопотери у пациентов с СКВ, по сравнению с другими пациентами [29].

При анализе таких факторов, как прием антиагрегантов и антикоагулянтов, наличие АФС, а также факт интраоперационного перелома, достоверного влияния на объем интраоперационной кровопотери не выявлено.

В отношении активности основного заболевания данные неоднозначные. Все описанные в литературе осложнения были выявлены у пациентов с высокой активностью (≥ 8 баллов SLEDAI). В нашем исследовании пациенты с высокой активностью не оперировались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании мы провели анализ полученных интраоперационных осложнений. Мы не получили подтверждения влияния суточной и кумулятивной доз ГК, а также степени активности и течения СКВ на риск интраоперационного перелома. Достоверно выше вероятность перелома оказалась у пациентов с исходно сниженной МПКТ. Рекомендуется проводить оперативное лечение на фоне антирезорбтивной терапии и продолжать ее не менее 6 месяцев после эндопротезирования.

В отношении повышенного объема кровопотери у пациентов с СКВ достоверно выявлена связь с исходной

анемией (сниженным уровнем гемоглобина и гематокрита) в предоперационном периоде ($p < 0,001$). При невозможности компенсировать хроническую анемию у пациентов с СКВ быть готовыми к необходимости переливания компонентов крови.

Больным СКВ необходим междисциплинарный подход на всех этапах периоперационного периода.

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. Кушнарева И.Г. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил написание статьи; Попкова Т.В. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи; Макаров М.А. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-2121. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1100359>
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
3. Roberts JE, Mandl LA, Su EP, et al. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Have Increased Risk of Short-term Adverse Events after Total Hip Arthroplasty. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1498-1502. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.151373>
4. Shah UH, Mandl LA, Mertelsmann-Voss C, Lee YY, Alexiades MM, Figgie MP, et al. Systemic lupus erythematosus is not a risk factor for poor outcomes after total hip and total knee arthroplasty. *Lupus*. 2015;24(9):900 doi: <https://doi.org/10.1177/0961203314566635>
5. Gholson JJ, Wilkinson BG, Brown TS, Gao Y, Dowdle SB, Callaghan JJ. Systemic lupus Erythematosus is a risk factor for complications in Total joint Arthroplasty. *Iowa Orthopaedic J*. 2018;38:183
6. Fein AW, Figgie CA, Dodds TR, et al. Systemic lupus erythematosus does not increase risk of adverse events in the first 6 months after total knee arthroplasty. *JCR J Clin Rheumatol*. 2016;22:355-9. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000435>
7. Shah UH, Mandl LA, Mertelsmann-Voss C, et al. Systemic lupus erythematosus is not a risk factor for poor outcomes after total hip and total knee arthroplasty. *Lupus*. 2015;24:900-8. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203314566635>
8. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*. 2014;48-49:10-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>
9. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index. In: *Systemic Lupus Erythematosus*. Elsevier; 2007:524-524. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04434-9.50060-9>
10. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969;51(4):737-755
11. Hawker G, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short-Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):S240-52. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
12. Lamb JN, Matharu GS, Redmond A, Judge A, West RM, Pandit HG. Risk factors for intraoperative periprosthetic femoral fractures during primary total hip arthroplasty: an analysis from the national joint registry for England and Wales and the Isle of Man. *J Arthroplasty*. 2019;34(12):3065-3073
13. Ferbert T, Jaber A, Gress N, Schmidmaier G, Gotterbarm T, Merle C. Impact of intraoperative femoral fractures in primary hip arthroplasty: a comparative study with a mid-term follow-up. *HIP Int*. 2020;30(5):544-551. doi: <https://doi.org/10.1177/1120700019849911>
14. Meek RMD, Norwood T, Smith R, Brenkel IJ, Howie CR. The risk of peri-prosthetic fracture after primary and revision total hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93-B(1):96-101. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B1.25087>
15. Арчакова Л.А., Кошелева Н.М., Смирнов А.В., Алекберова З.С. Быстрое снижение минеральной плотности костной ткани, развитие гормональной спондилопатии и аваскулярных некрозов тазобедренных суставов у больной системной красной волчанкой // *Научно-практическая ревматология*. 2004. — 4. [Archakova LA, Kosheleva NM, Smirnov AV, Alekberova ZS. Bystroe snizhenie mineral'noy plotnosti kostnoy tkani, razvitie gormonal'noj spondilopatii i avaskulyarnyh nekrozov tazobedrennykh sustavov u bol'noy sistemoj krasnoj volchankoj. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;4 (In Russ.)]
16. Беневоленская Л.И., Михайлов Е.Е. Руководство по остеопорозу. М.: Б И Н О М, 2003, 11 [Benevolenskaya LI, Mihajlov EE. Rukovodstvo po osteoporozu. M.: B I N O M, 2003, 11 (In Russ.)]
17. Arsoy D, Woodcock JA, Lewallen DG, Trousdale RT. Outcomes and complications following total hip arthroplasty in the super-obese patient, BMI > 50. *J Arthroplast*. 2014;29(10):1899e905
18. Davis AM, Wood AM, Keenan AC, Brenkel IJ, Ballantyne JA. Does body mass index affect clinical outcome postoperatively and at five years after primary unilateral total hip replacement performed for osteoarthritis? A multivariate analysis of prospective data. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(9)
19. Issa K, Harwin SF, Malkani AL, Bonutti PM, Scillia A, Mont MA. Bariatric orthopaedics: total hip arthroplasty in super-obese patients (those with a BMI of >1450 kg/m²). *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(3):180e5
20. Onggo JR, Onggo JD, de Steiger R, Hau R. Greater risks of complications, infections, and revisions in the obese versus non-obese total hip arthroplasty population of 2,190,824 patients: a meta-analysis and systematic review. *Osteoarthr Cartil*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.10.005>
21. Tootsi r, Lees L, Geiko B, Märtson A. Intraoperative complications in total hip arthroplasty using a new cementless femoral implant (SP-CL®). *J Orthop Traumatol*. 2020;21:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s10195-020-00548-6>
22. Goodman SM, Bass AR. Perioperative medical management for patients with RA, SPA, and SLE undergoing total hip and total knee replacement: a narrative review. *BMC Rheumatol*. 2018;2(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0008-9>
23. Smilowitz NR, Katz G, Buyon JP, Clancy RM, Berger JS. Systemic lupus erythematosus and the risk of perioperative major adverse cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1591-0>
24. Dorsch CA, Meyerhoff J. Mechanisms of abnormal platelet aggregation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(8):966-973. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780250809>
25. Shevchuk SV. State of adhesive-aggregative function of platelets in patients with systemic lupus erythematosus. *Lik Sprava*. 2007
26. Linge P, Fortin PR, Lood C, Bengtsson AA, Boilard E. The non-haemostatic role of platelets in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):195

27. Takahashi H, Moroi M. Antibody against platelet membrane glycoprotein VI in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol.* 2001;67(4):262
28. Cai Y, Ding Z, Rong X, Zhou ZK. Does systemic lupus erythematosus increase the risk of complications from total hip arthroplasty? *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):457. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04316-3>
29. Merayo-Chalico J, González-Contreras M, Ortiz-Hernández R, Alcocer-Varela J, Marcial D, Gómez-Martín D. Total Hip Arthroplasty Outcomes: An 18-Year Experience in a Single Center: Is Systemic Lupus Erythematosus a Potential Risk Factor for Adverse Outcomes? *J Arthroplasty.* 2017;32(11):3462-3467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.06.021>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кушнарева Ирина Геннадьевна [Irina G. Kushnareva]**, адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А [address: Kashirskoye shosse 34A, Moscow, Russia, 115522]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3470-9726>; e-mail: dr.kushnareva@yandex.ru

Попкова Татьяна Валентиновна, д.м.н. [Tatyana V. Popkova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>; e-mail: popkovatv@mail.ru

Макаров Максим Анатольевич, к.м.н. [Maksim A. Makarov, Cand. Sci. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-56267404>; e-mail: ortopedniir@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.04.2024. Одобрена к публикации: 23.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кушнарева И.Г., Попкова Т.В., Макаров М.А. Интраоперационные осложнения у пациентов с системной красной волчанкой при выполнении тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13169>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kushnareva IG, Popkova TV, Makarov MA. Intraoperative complications in patients with systemic lupus erythematosus during total hip replacement. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(3):12-19. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13169>

ПОКАЗАТЕЛИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ



© Н.В. Тимкина*, А.В. Мурашева, А.О. Устюжанина, Ф.М. Радугин, А.Т. Черникова, Е.Ю. Васильева, Т.Л. Каронова

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) является распространенным и наиболее ранним хроническим осложнением сахарного диабета (СД). В то же время ДППН может быть ассоциирована с поражением костной ткани и низкотравматичными переломами, особенно при СД 1 типа (СД1). В связи с этим оценка взаимосвязи между нарушением со стороны периферической нервной ткани и параметрами костного обмена актуальна для клинической практики.

ЦЕЛЬ. Оценить параметры костного ремоделирования у больных СД1 с различной степенью выраженности ДППН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 90 больных СД1 и ДППН в возрасте от 18 до 55 лет на фоне стабильной инсулинотерапии в течение последних 3 месяцев. Проведена оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), витамина D ($25(OH)D$), общего кальция (Ca), неорганического фосфора (P), паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), фактора роста фибробластов (ФРФ-23) в сыворотке крови. Степень выраженности неврологического дефицита определена по шкале нейропатического дисфункционального счета (NDS), шкале оценки симптомов нейропатии (NSS) и Мичиганскому опроснику для скрининга нейропатии (MNSI). Проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA) с определением минеральной плотности костной ткани (МПК) и трабекулярного костного индекса (ТКИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Независимо от степени выраженности ДППН, больные СД1 были сопоставимы по уровню HbA_{1c} , $25(OH)D$. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью неврологических нарушений и ИМТ ($r=0,214$; $p=0,044$), а также стажем СД ($r=0,246$, $p=0,019$). Недостаточность и дефицит витамина D диагностированы у 79% обследованных больных СД1, однако уровень $25(OH)D$ в сыворотке крови не коррелировал с выраженностью ДППН, а также уровнем HbA_{1c} , длительностью СД и суточной дозой инсулина ($p>0,05$). Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ПТГ и выраженностью неврологических симптомов и отрицательная — с уровнем HbA_{1c} . Больные СД1 и разной степенью выраженности неврологического дефицита не различались по показателям МПК и ТКИ. Z-критерий менее $-2,0$ SD зарегистрирован всего у шести пациентов (8,8%), а частично деградированная микроархитектоника костной ткани — у 8 пациентов (11,8%). Связи между маркерами костного ремоделирования и параметрами углеводного обмена выявлены не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, показатели МПК, ТКИ и маркеры костного ремоделирования у больных СД1 и ДППН не зависели от степени выраженности неврологического дефицита, степени компенсации и длительности СД. Дефицит витамина D характерен для большинства больных СД1, но уровень $25(OH)D$ не зависит от уровня HbA_{1c} , длительности заболевания и суточной дозы инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; диабетическая полинейропатия; маркеры костного ремоделирования; витамин D; минеральная плотность костной ткани.

BONE REMODELING PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC PERIPHERAL POLYNEUROPATHY OF VARYING SEVERITY

© Natalia V. Timkina*, Anna V. Murasheva, Anna O. Ustyuzhanina, Fedor M. Radugin, Alena T. Chernikova, Elena Yu. Vasilieva, Tatiana L. Karonova

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Diabetic peripheral polyneuropathy (DPPN) is a common and early chronic complication of diabetes mellitus (DM). This complication can be associated with bone tissue damage and low-trauma fractures, particularly in type 1 DM. Therefore, evaluating the relationship between DPPN and bone metabolism parameters is crucial for clinical practice.

AIM: To assess bone remodeling parameters in patients with type 1 DM with varying degrees of DPPN.

MATERIALS AND METHODS: The study included 90 patients with type 1 DM and DPPN aged 18 to 55 years on stable insulin therapy for the past 3 months. Assessment was conducted for levels of HbA_{1c} , $25(OH)D$, total calcium (Ca), phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (OC), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in serum. The degree of neurological deficit was determined using the Neuropathy Disability Score (NDS), Neuropathy Symptoms Score (NSS), and Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was performed to determine bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: Regardless of the degree of DPPN severity, patients with type 1 DM were comparable in HbA_{1c} and 25(OH)D levels. A direct correlation was found between the severity of neurological disorders and BMI ($r=0.214$; $p=0.044$) and duration of DM ($r=0.246$, $p=0.019$). Vitamin D insufficiency and deficiency were diagnosed in 79% of examined patients with type 1 DM, but the level of 25(OH)D in serum did not depend on the degree of DPPN severity, HbA_{1c} level, duration of DM, and daily insulin dose ($p>0.05$). A positive correlation was established between PTH level and severity of neurological symptoms, and a negative one with HbA_{1c} level. Patients with type 1 DM and varying degrees of DPPN did not differ in BMD and TBS. A Z-score of less than -2.0 SD was only recorded in six patients, and partially degraded microarchitecture of bone tissue was observed in 8 patients.

CONCLUSION: Therefore, BMD, TBS, and bone remodeling markers in patients with type 1 DM and DPPN were independent of the degree of neurological deficit, degree of compensation, and duration of DM. Vitamin D deficiency is common in most patients with type 1 DM, but the 25(OH)D level is not influenced by HbA_{1c} level, duration of the disease, and daily insulin dose.

KEYWORDS: otype 1 diabetes; diabetic polyneuropathy; boneremodeling markers; vitamin D; bone mineral density.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДППН) является частым и наиболее ранним хроническим осложнением сахарного диабета (СД). Распространенность сенсомоторной формы ДППН составляет около 30% среди всех лиц с СД, а ежегодная заболеваемость достигает 2% [1]. Установлено, что ДППН может быть ассоциирована с повышенным риском низкотравматичных переломов, однако механизм данного патологического процесса требует уточнения. Важную роль могут играть нейротрофические (нарушение местного высвобождения нейромедиаторов), нейроваскулярные (снижение нервной регуляции костного кровотока), а также нейротравматические нарушения (изменение нагрузки и микроразрушения [2]). В то же время наличие ДППН может увеличивать риск падений, что при снижении минеральной плотности костной ткани (МПК) повышает риск переломов [3]. С другой стороны, увеличение риска переломов при СД 1 типа (СД1) является многофакторным, с участием как костных, так и внескостных факторов. Так, у больных СД1 возможно наличие более выраженного дефицита витамина D по сравнению с лицами без СД [4]. На сегодняшний день имеются данные о положительном влиянии терапии витамином D на состав костной ткани и на мышечную силу, а значит, и на риск падений [5], что позволяет рассматривать дефицит или недостаточность витамина D как фактор риска переломов у больных СД1.

Таким образом, работы последних лет демонстрируют необходимость уточнения связи между параметрами костного ремоделирования и функционированием нервной ткани.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить параметры костного ремоделирования у больных СД1 в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита при ДППН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Института эндокринологии и эндокринологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». В одноцентровое поперечное сравнительное исследование включено 90 пациентов с СД1 и ДППН.

Критерии включения: мужчины и женщины с СД1 и ДППН в возрасте 18–55 лет с индексом массы тела (ИМТ) менее 35 кг/м², стабильная инсулинотерапия в течение последних 3 месяцев, подписавшие информированное согласие.

Критерии не включения:

- СД 2 типа (СД2);
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м²;
- значимые заболевания желудочно-кишечного тракта (синдромы мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, хронический панкреатит с экзокринной недостаточностью, хронические вирусные гепатиты, цирроз печени), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей;
- прием глюкокортикоидов, препаратов витамина D в дозах, выше профилактических, антикоагулянтов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов, анальгетических и нестероидных противовоспалительных препаратов, антиоксидантов, ангиопротекторов, витаминов группы B, оральных контрацептивов;
- антирезорбтивная терапия в анамнезе или наличие диагноза «Остеопороз»;
- синдром диабетической стопы;
- наличие хронических заболеваний суставов;
- наличие онкологических заболеваний в течение 5 последних лет;
- алкогольная и наркотическая зависимость;
- беременность и лактация, частые (более 1 раза в месяц);
- гипогликемические состояния, требующие госпитализации, за последние 3 месяца, диабетический кетоацидоз за последние 3 месяца.

Клиническое исследование

Клиническое исследование включало общетерапевтический осмотр, оценку антропометрических показателей (рост, вес, расчет ИМТ по формуле Quetlet), неврологический осмотр с использованием шкал NDS и NSS, анкетирование по опроснику MNSI.

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Из лабораторных параметров определены уровень HbA_{1c}, креатинина, 25(OH)D, кальция (Ca), фосфора (P), паратиреоидного гормона (ПТГ),

остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23) в сыворотке крови.

Для определения биомаркеров костного ремоделирования образцы сыворотки были подвергнуты центрифугированию при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, после чего были заморожены при температуре -80°C до дальнейшего анализа в лаборатории, уровень HbA_{1c} определялся в режиме реального времени (без заморозки образцов).

Оценку ОК проводили с использованием автоматического анализатора (CalSet N-MID Osteocalcin for Roche Cobas 6000). Согласно инструкции к набору, референсные значения составляют 14–42 нг/мл. Концентрацию ПТГ определяли с помощью иммуноферментного анализа (DIA source hPTH Elisa Kit, Бельгия). Референсный интервал составляет 16–46 пг/мл. Концентрацию ФРФ-23 определяли с использованием иммуноферментного анализа (FGF23 C-terminal, BIOMEDICA) (референсный интервал 0–20 пмоль/л). С использованием иммунохимического анализатора Architect i2000 (Abbott, США) был проведен метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах для измерения уровня 25(OH)D в сыворотке крови (референсный интервал 9,40–59,10 нг/мл).

Оценка уровня витамина D была выполнена в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, равный или превышающий 30,0 нг/мл, считался нормальным уровнем витамина D, в диапазоне от 20,0 до менее 30,0 нг/мл — как дефицит, а значения ниже 20,0 нг/мл — как недостаточность витамина D [6].

Концентрация СТХ была определена методом иммуноферментного анализа (набор реагентов для количественного определения С-концевого телопептида, образующегося при деградации коллагена I типа в сыворотке, IDS, диапазон измерения 0,020–2,494 нг/мл).

Концентрацию креатинина, неорганического Р, общего Са оценивали с использованием автоматического анализатора (набор для количественного автоматического определения креатинина, кальция и фосфора Architect c4000, Abbott, США).

Для определения уровня HbA_{1c} использовался автоматический анализатор BIORAD D-10, произведенный Chemistry Analyzer, с применением метода ионообменной хроматографии.

Инструментальные методы

DXA выполнена на аппарате Lunar Prodigy с оценкой МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра с дополнительным определением ТКИ. Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу, у женщин до менопаузы и у мужчин до 50 лет используется скорректированный по этническому и расовому признаку Z-критерий, при значениях которого $-2,0\text{ SD}$ и ниже следует давать определение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше $-2,0\text{ SD}$ — «в пределах ожидаемых по возрасту значений». Градации критерия ТКИ по степени нарушения микроархитектоники: деградированная микроархитектоника ($\text{TKI} \leq 1,2$), частично деградированная микроархитектоника ($\text{TKI} > 1,2$, но $< 1,35$) и нормальная микроархитектоника ($\text{TKI} \geq 1,35$) [7].

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программе Statistica 12. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивалось с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные в зависимости от распределения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q1–Q3). Анализ различий по количественным переменным проводился с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча либо с помощью U-теста Манна-Уитни с поправкой на неравенство групп. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот и процентных долей. Различия между группами оценивались с помощью точного критерия Фишера. Расчет корреляций проводился по методу ранговой корреляции Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (протокол 04-21 от 12.04.2021). Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации в обезличенном виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 90 больных СД1 и ДППН в возрасте от 18–55 лет, среди которых — 40 (44%) мужчин и 50 (56%) женщин. Длительность СД варьировала от 2 до 39 лет, медиана стажа СД составила 14 лет. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Две трети больных СД1 получали инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, непрерывную подкожную инфузию инсулина получали только 32 (36%) исследуемых. Медиана суточной дозы инсулина составила 45 ЕД и не отличалась у больных с разным режимом инсулинотерапии ($p = 0,26$).

В зависимости от выраженности неврологического дефицита (≥ 4 баллов или < 4 баллов по шкале NDS) пациенты были разделены на две группы (группа 1 и группа 2 соответственно). 56 больных имели выраженность неврологического дефицита по шкале NDS ≥ 4 баллов, из них 39% мужчин (22 человека) и 61% женщин (34 человека) (группа 1). 34 пациента с ДППН имели выраженность неврологического дефицита по шкале NDS < 4 баллов, из них 53% мужчин (18 человек) и 47% женщин (16 человек) (группа 2).

Дополнительно, среди больных с высоким значением шкалы NDS у 5 из 56 пациентов (9%) была кардиоваскулярная форма автономной нейропатии, данных за гастроинтестинальную форму не было. Кроме того, выяснено, что у 10 из 90 больных (11,1%) на момент исследования была выявлена кетонурия. У 7 данных пациентов значение шкалы NDS было более 4 баллов.

При оценке длительности СД обнаружено, что в группе пациентов с выраженным неврологическим дефицитом значение показателя было больше, чем в группе пациентов без выраженного дефицита ($p = 0,01$). Оценка уровня обеспеченности витамином D больных СД1 показала, как в общей популяции, высокую встречаемость недостаточности и дефицита витамина D. Уровень 25(OH)D

Таблица 1. Общая характеристика больных СД 1 типа и ДППН

Показатель	Значение показателя
Мужчины, n (%)	40 (44)
Женщины, n (%)	50 (56)
Возраст, лет	33 [25; 39]
Стаж СД, лет	14 [6; 20]
Характер инсулинотерапии:	
• ББИТ, n (%)	58 (64)
• НПИИ, n (%)	32 (36)
Суточная доза инсулина, ЕД	45 [35; 50]
ИМТ, кг/м ²	23,4 [21,2; 26,3]
• Дефицит массы тела, n (%)	4 (4)
• Нормальная масса тела, n (%)	52 (58)
• Избыточная масса тела, n (%)	26 (29)
• Ожирение I степени, n (%)	8 (9)
HbA _{1c} , %	7,95 [7,5; 9,9]
Курение, n (%)	29 (32,2)
Осложнения СД	
Диабетическая ретинопатия:	
• Непролиферативная, n (%)	35 (38,9)
• Препролиферативная, n (%)	2 (2,2)
• Проллиферативная, n (%)	6 (6,7)
Автономная нейропатия:	
• Отсутствие предвестников гипогликемии, n (%)	11 (12,2)
• Кардиоваскулярная форма нейропатии, n (%)	2 (2,2)
Выраженность неврологического дефицита:	
• NDS ≥ 4 баллов, n (%)	56 (62,2)
• NDS < 4 баллов, n (%)	34 (37,8)
Сопутствующие заболевания:	
• Артериальная гипертензия, n (%)	21 (23,3)
• Дислипидемия, n (%)	28 (31,1)
Заболевания ЩЖ	
• Аутоиммунный тиреоидит, n (%)	12 (13,3)
• Болезнь Грейвса, n (%)	2 (2,2)
• Узловой нетоксический зоб, n (%)	9 (10,0)
Оценка функции почек:	
• pСКФ, мл/мин/1,73м ²	104 [93; 119]
Стадия ХБП:	
• ХБП С1, %	84
• ХБП С2, %	16

СД — сахарный диабет; ДППН — диабетическая периферическая полинейропатия; ББИТ — базис-болюсная инсулинотерапия; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; NDS — Neuropathy Disability Score (Шкала нейропатического дисфункционального счета); ЩЖ — щитовидная железа.

в сыворотке крови варьировал от 5,9 нг/мл до 66,8 нг/мл и в среднем составил 20,7 [14; 28,6] нг/мл. Дефицит витамина D был выявлен у 43 (48,0%) пациентов, недостаточность — у 28 (31,0%) пациентов, а норма — лишь у 19 человек (21,0%). Концентрация 25(OH)D крови у больных с разной степенью выраженности ДППН не отличалась ($p=0,93$) (табл. 2).

ДХА выполнена у 68 исследуемых (44 исследования у больных с выраженностью неврологического дефицита ≥ 4 баллов). Выявлено, что больные СД1 не различались ни по значениям МПК в поясничном отделе

позвоночника ($p=0,39$ и $p=0,53$ для Т- и Z-критерия соответственно), ни в проксимальном отделе бедра ($p=0,76$ и $p=0,58$ для Т- и Z-критерия соответственно). Z-критерий менее -2,0 SD зарегистрирован всего у трех больных (6,8%) с выраженным неврологическим дефицитом в поясничном отделе позвоночника и у одного пациента в проксимальном отделе бедра, а среди больных без выраженного неврологического дефицита Z-критерий менее -2,0 SD был зарегистрирован у одного пациента в поясничном отделе позвоночника и у одного пациента в проксимальном отделе бедра. Данные МПК у больных

СД1 с различной степенью выраженности ДППН представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, показатели МПК не отличались у больных с различной степенью выраженности неврологического дефицита. Дополнительно у 39 человек был определен показатель ТКИ (у 31 больного группы 1). Частично деградированная микроархитектоника (ТКИ 1,35–1,20 г/см³) наблюдалась у 6 пациентов (19,3%) в группе с выраженным невроло-

гическим дефицитом и у двух пациентов (25%) в группе без выраженного неврологического дефицита. Значимой разницы между средними показателями ТКИ обеих групп выявлено не было ($p=0,48$). Результаты корреляционного анализа позволили выявить прямую зависимость между значениями МПК в поясничном отделе позвоночника и ИМТ ($r=0,24$, $p=0,04$).

У больных СД1 с различной степенью выраженности неврологического дефицита проведена оценка

Таблица 2. Характеристика больных СД1 в зависимости от степени выраженности ДППН

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=34)	p
Мужчины, n (%)	22 (39,0)	18 (53,0)	0,21
Женщины, n (%)	34 (61,0)	16 (47,0)	
Возраст, лет	33 [26; 39]	33 [22; 38]	0,58
Стаж СД, лет	16 [9; 22]	9 [5; 16]	0,01
Характер инсулинотерапии:			
• ББИТ, n (%)	36 (64,0)	22 (65,0)	0,97
• НПИИ, n (%)	20 (36,0)	12 (35,0)	
Суточная доза инсулина, ЕД	46 [40; 50]	43 [30; 50]	0,13
ИМТ, кг/м ²	23,9 [21,1; 27,8]	22,8 [21,3; 25,2]	0,47
• Дефицит массы тела, n (%)	4 (7,0)	-	0,26
• Нормальная масса тела, n (%)	29 (52,0)	23 (68,0)	
• Избыточная масса тела, n (%)	17 (30,0)	9 (26,0)	
• Ожирение I степени, n (%)	6 (11,0)	2 (6,0)	
Курение, n (%)	15 (26,8)	14 (41,2)	0,16
Шкала NSS, баллы	4 [2,4; 5,0]	2 [1,0; 2,5]	<0,001
Опросник MNSI, баллы	3 [3,0; 6,0]	2 [1,0; 4,0]	0,006
Сопутствующие заболевания:			
• Артериальная гипертензия, n (%)	11 (21,4)	9 (26,5)	0,48
• Дислипидемия, n (%)	18 (32,1)	10 (29,4)	0,79

ДППН — диабетическая периферическая полинейропатия; ББИТ — базис-болюсная инсулинотерапия; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; NSS — neuropathy symptoms score; MNSI — Michigan Neuropathy Screening Instrument (Мичиганский инструмент для скрининга нейропатии).

Таблица 3. Показатели минеральной плотности костной ткани и динамометрии у больных СД1 с различной степенью выраженности неврологического дефицита

Показатель	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=24)	p
Z-score L1-L4, SD	-0,3 [-0,8; 1,0]	-0,2 [-0,7; 0,3]	0,53
Z-score < 2,0 SD, n (%)	2 (8,3)	1 (4,6)	0,63
МПК L1-L4, г/см ³	1,15 [1,05; 1,27]	1,17 [1,1; 1,3]	0,39
Z-score Neck	-0,15 [-0,9; 0,9]	-0,15 [-0,8; 0,3]	0,58
Z-score < 2,0 SD, n (%)	1 (4,6)	1 (4,6)	0,63
МПК Neck, г/см ³	1,02 [0,8; 1,11]	1,0 [0,9; 1,12]	0,76
ТКИ	1,41 [1,35; 1,46]	1,42 [1,37; 1,49]	0,48
ТКИ в норме (>1,35), n (%)	9 (37,5)	15 (68,2)	
Частично деградированная микроархитектоника по (ТКИ 1,35–1,20), n (%)	2 (8,3)	5 (22,7)	
ТКИ Т-критерий L1-L4 (n=39)	-0,6 [-1,05; -0,05] (n=31)	-0,5 [-1,0; 0,3] (n=8)	0,614

МПК — минеральная плотность кости; ТКИ — трабекулярный костный индекс.

Таблица 4. Лабораторные параметры и показатели костного ремоделирования у больных СД1 и ДППН с различной степенью выраженности неврологического дефицита

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=34)	p
Креатинин, мкмоль/л	75 [67,5; 88,0]	78,5 [73,0; 86,5]	0,58
25(ОН)D, нг/мл	22,1 [13,7; 28,6]	20,7 [15,2; 26,1]	0,94
Уровень витамина D			
• Дефицит, n (%)	27 (48,2)	16 (47,1)	0,15
• Недостаточность, n (%)	17 (30,4)	11 (32,4)	
• Норма, n (%)	12 (21,4)	7 (20,6)	
Кальций общий, ммоль/л	2,26 [2,19; 2,36]	2,29 [2,16; 2,38]	0,73
Фосфор, ммоль/л	1,17 [1,06; 1,27]	1,17 [1,04; 1,23]	0,71
ПТГ, пг/мл	25,5 [20,6; 37,2]	22,4 [18,0; 33,0]	0,28
Остеокальцин, нг/мл	14,9 [12,0; 17,8]	16,4 [14,4; 17,9]	0,26
С-концевой телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,16 [0,10; 0,24]	0,14 [0,03; 0,23]	0,66
ФРФ-23, пмоль/л	1,21 [0,24; 3,49]	0,26 [0,15; 0,68]	0,16

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; ПТГ — паратгормон; ФРФ-23 — фактор роста фибробластов-23.

маркеров костного ремоделирования, данные представлены в табл. 4.

Как видно из представленных в табл. 4 данных, показатели ПТГ, 25(ОН)D, ОК, СТХ, ФРФ-23 в группах не отличались ($p > 0,05$). По данным корреляционного анализа была выявлена положительная связь между уровнем ПТГ и выраженностью неврологических симптомов ($r = 0,272$, $p = 0,01$), а также отрицательная связь между ПТГ и уровнем HbA_{1c} ($r = -0,45$, $p = 0,001$). Маркеры костного ремоделирования не были взаимосвязаны с показателями МПК.

Таким образом, у больных СД1 с ДППН показатели МПК, риск остеопоротических переломов и маркеры костного ремоделирования не зависели от степени выраженности неврологического дефицита.

ОБСУЖДЕНИЕ

СД1 [8] и СД2 [9] увеличивают риск низкотравматичных переломов, что может привести к длительной потере трудоспособности и инвалидности. Кроме того, при переломах бедра смертность выше в 4–5 раз по сравнению с популяцией [10]. Длительная гипергликемия — ключевой фактор ухудшения качества костной ткани за счет выделения активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования [11]. Следующее звено остеопороза при СД1 — абсолютный дефицит инсулина. В условиях абсолютной инсулиновой недостаточности ухудшается дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты. Пациенты с СД1 имеют сниженную МПК, а также часто не достигают максимального уровня костной массы [8]. Хронические осложнения СД могут прямо влиять на костный обмен, например, при развитии вторичного гиперпаратиреоза на поздних стадиях диабетической нефропатии. Дополнительно, хронические осложнения СД увеличивают риск падений, что косвенно увеличивает частоту низкоэнергетических переломов [12]. Однако некоторые исследования не по-

казали достоверную связь между частотой низкотравматичных переломов и ДППН [13,14]. Стоит отметить, что большинство клинических исследований о связи ДППН и нарушениями костного ремоделирования проведено на больных СД2. Так, в метаанализе 11 исследований авторы пришли к заключению, что ДППН может быть потенциальным фактором риска развития остеопороза при СД1 и СД2, но включенные исследования были гетерогенными по полу, возрасту, наличию остеопороза в анамнезе и типу СД [3]. Критерием включения в наше исследование было наличие ДППН у больных СД1. Кроме того, стаж СД был достаточно длительным для возникновения и других хронических осложнений СД. Так, у половины пациентов была диагностирована диабетическая ретинопатия. Медиана возраста пациентов составила 33 года [25; 39], в связи с чем анализ МПК проводился по Z-критерию, и только у 6 пациентов выявлено снижение данного показателя менее -2 SD. Согласно критерию ТКИ, у 8 обследованных больных СД1 была выявлена частично деградированная микроархитектоника костной ткани, в то время как у остальных пациентов показатель ТКИ соответствовал норме. Нами не было выявлено значимых корреляций между маркерами костного ремоделирования, клиническими данными и параметрами DXA в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита.

Известно, что у больных СД1 более выражен дефицит витамина D по сравнению с людьми без нарушений углеводного обмена [4]. Имеются данные о положительном влиянии витамина D (колекальциферола) на состав костной ткани и на мышечную силу [4]. В нашем исследовании дефицит и недостаточность витамина D были выявлены у 71 (79,0%) пациента, а нормальный уровень был лишь у 19 человек (21,0%). Низкий уровень 25(ОН)D не был связан с худшими показателями гликемического контроля, ИМТ, выраженностью неврологического дефицита, показателями костного ремоделирования. В то же

время результаты корреляционного анализа показали положительную связь между уровнем ПТГ с выраженностью неврологических симптомов ($r=0,272$, $p=0,01$), также ПТГ отрицательно коррелировал с уровнем HbA_{1c} ($r=-0,45$, $p=0,001$). Таким образом, в нашем исследовании не найдено ассоциаций между параметрами костного обмена и степенью выраженности полинейропатии, что требует проведения дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Количество пациентов со сниженной МПК и/или ТКИ было слишком мало для получения достоверных различий в отношении связи маркеров костного ремоделирования и параметрами DXA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Параметры МПК и ТКИ и маркеры костного ремоделирования, включая уровень витамина D, у больных СД1 не зависели от степени выраженности неврологического дефицита, что диктует необходимость проведения

дополнительных исследований с большим количеством пациентов и привлечением других инструментальных методов для изучения данной проблемы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств госзадания №17 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ: «Персонифицированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1>
2. Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, Ivanusic JJ, Scheller EL. Nerves in Bone: Evolving Concepts in Pain and Anabolism. *J Bone Miner Res*. 2019;34(8):1393-1406. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3822>
3. Liu C, Lv H, Niu P, Tan J, Ma Y. Association between diabetic neuropathy and osteoporosis in patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):125. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00804-6>
4. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 82-87. [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The relationship of vitamin D status with the development and course of diabetes mellitus type 1. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):82-87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>
5. Bouillon R, Marcucci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109-1151. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
7. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
8. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):219-228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3279-7>
9. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018;29(12). doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
10. Koromani F, Oei L, Shevroja E, et al. Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: More than skeletal complications alone. *Diabetes Care*. 2020;43(1):137-144. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0925>
11. Cavati G, Pirrotta F, Merlotti D, et al. Role of Advanced Glycation End-Products and Oxidative Stress in Type-2-Diabetes-Induced Bone Fragility and Implications on Fracture Risk Stratification. *Antioxidants*. 2023;12(4). doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12040928>
12. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
13. Maser RE, Stabley JN, Lenhard MJ, Provost-Craig MA. Autonomic nerve fiber function and bone mineral density in individuals with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(3):252-258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.02.012>
14. Miazgowski T, Pynka S, Noworyta-Zietara M, Krzyzanowska-Swiniarska B, Pikul R. Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1):123-127. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02309>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Тимкина Наталья Владимировна, м.н.с. [Natalia V. Timkina, MD, junior scientific researcher]; адрес: 194021, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 [address: 194021, St. Petersburg, Parkhomenko Avenue, 15]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Мурашева Анна Владимировна, к.м.н., ст.н.с [Anna V. Murasheva, MD, PhD, scientific researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; eLibrary SPIN: 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru
Устюжанина Анна Олеговна, эндокринолог [Anna O. Ustyuzhanina, MD]; e-mail: annachir_ol@mail.ru

Радугин Федор Михайлович, эндокринолог [Fedor M. Radugin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3224-1573>; eLibrary SPIN: 7043-3620; e-mail: radugin.f.m@gmail.com

Черникова Алена Тимуровна, к.м.н, ст.н.с [Alena T. Chernikova, MD, PhD, scientific researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>; eLibrary SPIN: 6051-7214; e-mail: arabicaa@gmail.com

Васильева Елена Юрьева, к.м.н., заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики [Elena Yu. Vasil'eva, MD, PhD, head of the central clinical diagnostic laboratory]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>; eLibrary SPIN: 8546-5546; e-mail: elena-almazlab@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., г.н.с., профессор кафедры эндокринологии [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, Professor of the Endocrinology Department]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 19.03.2024. Одобрена к публикации: 06.06.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимкина Н.В., Мурашева А.В., Радугин Ф.М., Устюжанина А.О., Черникова А.Т., Васильева Е.Ю., Каронова Т.Л. Показатели костного ремоделирования у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической периферической полинейропатии различной степени выраженности // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13168>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timkina NV, Murasheva AV, Radugin FM, Ustyuzhanina AO, Chernikova AT, Vasil'eva EYu, Karonova TL. Bone remodeling parameters in patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic peripheral polyneuropathy of varying severity. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(3):20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13168>

СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ В СТРУКТУРЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ



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

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

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

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

SPONDYLOEPIPHYSEAL DYSPLASIAS IN THE STRUCTURE OF IDIOPATHIC STUNTING IN CHILDREN

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

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

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

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

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

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

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

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

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

СПОНДИЛОЭПИ(МЕТА)ФИЗАРНЫЕ ДИСПЛАЗИИ

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

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

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

Table 1. Classification of spondyloepiphyseal dysplasia [10]

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

Продолжение таблицы 1

	Название расстройства	Наследование	Патогенный ген	OMIM
9.	Тяжелая СМД (седагатопоподобного типа)	АР	<i>SBDS</i>	
10.	СЭД: тип Нисимура	АД	<i>MIR140</i>	618618
11.	СЭМД с дряблостью суставов, тип Холла	АД	<i>KIF22</i>	603546
12.	СЭМД с дряблостью суставов 1 типа, с переломами или без них	АР	<i>B3GALT6</i>	271640
13.	СЭМД с дряблостью суставов, тип 3	АР	<i>EXOC6B</i>	618395
14.	Болезнь Дюггве-Мельхиора-Клаузена (дисплазия Смита-Маккорта 2)	АР АР	<i>DYM</i> <i>RAB33B</i>	223800 615222
15.	Иммунокостная дисплазия Шимке (спондилоэпифизарная дисплазия — нефротический синдром)	АР	<i>SMARCA1</i>	242900
16.	СЭД с неонатальным сахарным диабетом, синдром Уолкотта-Раллисона	АР	<i>EIF2AK3</i>	226980
17.	СЭМД типа Бороховича-Кормье-Дайра	АР	<i>MATN3</i>	608728
18.	СЭМД: тип Шохат	АР	<i>DDRGRK1</i>	602557
19.	СЭМД, сцепленная с X-хромосомой, с гипомиелинизирующей лейкодистрофией	X-сцепленное	<i>AIFM1</i>	300232
20.	СЭМД, сцепленная с X-хромосомой	X-сцепленное	<i>BGN</i>	300106
21.	СЭМД с иммунодефицитом типа EXTL3	АР	<i>EXTL3</i>	617425
22.	СЭМД типа Женевьевы	АР	<i>NANS</i>	610442
23.	СЭМД типа Фадена-Алькурая	АР	<i>RSPRY1</i>	616723
24.	Врожденное нарушение гликозилирования, тип II k	АР	<i>TMEM165</i>	614727
25.	Синдром Либерфарба	АР	<i>PISD</i>	618889
26.	СЭМД типа Ди Рокко, дисплазия тазобедренного сустава, тип Бьюкса	АД	<i>UFSP2</i>	617974 142669
27.	СЭМД типа «короткая конечность-рука»	АР	<i>DDR2</i>	271665
28.	СЭД: тип Тарда, сцепленная с X-хромосомой	X-сцепленное	<i>TRAPPC2</i>	313400
29.	Синдром Элерса-Данлоса, спондилодиспластический тип 3	АР	<i>SLC39A13</i>	612350
30.	СЭМД спонастримного типа	АР	<i>TONSL</i>	271510
31.	Синдром Верло-Бургинона (аномалии зубов и низкорослость)	АР	<i>LTBP3</i>	601216
32.	Цереброокулодентоаурикулоскелетный синдром (синдром церебральных, глазных, стоматологических, ушных раковин и скелетных аномалий)	АР	<i>LONP1</i>	600373
33.	Синдром «чет-плюс» Эпифизарно-вертебрально-ушно-носовая дисплазия, а также связанные с ними пороки развития	АР	<i>HSPA9</i>	616854
34.	Катаракта, дефицит гормона роста, сенсорная нейропатия, нейросенсорная тугоухость и дисплазия скелета (CAGSSS синдром)	АР	<i>IARS2</i>	616007
35.	Синдром Стилла	АР	<i>COL27A1</i>	615155

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

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

ВРОЖДЕННАЯ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

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

СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ С ВЫРАЖЕННЫМИ МЕТАФИЗАРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (СПОНДИЛОЭПИМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ)

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

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

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

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

СПОНДИЛОЭПИМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ТИП PAPSS2

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

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

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

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

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

СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ТИП КИМБЕРЛИ

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

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

СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: АГГРЕКАНОВЫЙ ТИП

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

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

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

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

СПОНДИЛОЭПИМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ МАРОТО (СИНДРОМ ПСЕВДО-МОРКИО II ТИПА)

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

СПОНДИЛОМЕТАФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ СЕДАГАТСКОГО ТИПА

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

СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ТИП НИСИМУРА

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

ЦЕРЕБРООКУЛОДЕНТОАУРИКУЛОСКЕЛЕТНЫЙ СИНДРОМ

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

СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНАЯ ДИСПЛАЗИЯ ТИПА ТАРДА

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.04.2024. Одобрена к публикации: 31.07.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

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

TO CITE THIS ARTICLE:

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

НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ТЯЖЕЛОЕ ПОРАЖЕНИЕ СКЕЛЕТА У ПАЦИЕНТКИ С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА



© Е.О. Мамедова*, Е.В. Колоколова, С.А. Бурякина, Ж.Е. Белая

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

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ-1) — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *NF1*, кодирующем белок нейрофибромин. При мутациях в этом гене отсутствует подавление Ras-MAPK пути, что приводит к усилению пролиферации клеток и развитию опухолей. Помимо классических проявлений нейрофиброматоза (кожные проявления, опухоли периферических и черепно-мозговых нервов, сколиоз), у пациентов могут развиваться опухоли эндокринных желез: феохромоцитомы/параганглиомы и нейроэндокринные опухоли. Описаны случаи сочетания НФ-1 с акромегалией, опухолями надпочечников (в том числе с аденокортикальным раком), первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Кроме того, НФ-1 примечателен развитием в редких случаях гипофосфатемической остеомалации.

В статье представлено описание клинического случая сочетания у пациентки с НФ-1 с ПГПТ и гипофосфатемии, сохранявшейся после успешного хирургического лечения ПГПТ, и тяжелого поражения скелета с множественными позвоночными и внепозвоночными переломами, что было расценено как сочетание тяжелого остеопороза и гипофосфатемической остеомалации. На фоне комбинированного лечения деносумабом, терипаратидом и альфакальцидолом достигнута положительная динамика минеральной костной плотности, нормализация уровня фосфора, однако сохраняется отсутствие консолидации перелома диафиза бедренной кости. В литературе имеются лишь единичные описания случаев сочетания НФ-1 одновременно с ПГПТ и гипофосфатемической остеомалацией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрофиброматоз 1 типа; NF1; первичный гиперпаратиреоз; гипофосфатемия; остеомалация; остеопороз.

DISTURBANCES OF MINERAL METABOLISM AND SEVERE SKELETAL INVOLVEMENT IN A PATIENT WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

© Elizaveta O. Mamedova*, Ekaterina V. Kolokolova, Svetlana A. Buryakina, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is an autosomal dominant disorder caused by mutations in *NF1* gene encoding neurofibromin protein. Mutations in this gene result in the absence of suppression of the Ras-MAPK pathway, which leads to increased cell proliferation and tumor development. In addition to the classic manifestations of neurofibromatosis (skin manifestations, tumors of the peripheral and cranial nerves, and scoliosis), patients may develop tumors of the endocrine glands: pheochromocytomas/paragangliomas and neuroendocrine tumors. Cases of NF-1 combined with acromegaly, adrenal tumors (including adrenocortical cancer), and primary hyperparathyroidism (PHPT) have been described. In addition, NF-1 is notable for the development of hypophosphatemic osteomalacia in rare cases.

The article presents a description of a clinical case of a combination of PHPT in a patient with NF-1, hypophosphatemia that persisted after successful surgical treatment of PHPT, and severe skeletal involvement with multiple vertebral and non-vertebral fractures, which was assessed as a combination of severe osteoporosis and hypophosphatemic osteomalacia. During treatment with denosumab, teriparatide and alfacalcidol, increase of bone mineral density and normalization of phosphate levels were achieved. Nevertheless, the absence of consolidation of the femoral shaft fracture persists. Few cases of a combination of NF-1 simultaneously with PHPT and hypophosphatemic osteomalacia are described in the literature.

KEYWORDS: neurofibromatosis type 1; NF1; primary hyperparathyroidism; hypophosphatemia; osteomalacia; osteoporosis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ-1) — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *NF1*, ответственном за синтез белка нейрофибромина, который, в свою очередь, является опухолевым супрессором в Ras-MAPK пути. Соответственно, при мутации в *NF1* отсутствует подавление Ras-MAPK пути, что приводит к усилению пролиферации клеток и развитию опу-

холей [1]. Распространенность НФ-1 в России составляет 1 на 2800–3300 населения [2].

НФ-1 диагностируется при наличии двух и более клинических критериев или при наличии гетерозиготного патогенного варианта в гене *NF1*. К клиническим критериям относят поражение кожного покрова: шесть и более пятен гиперпигментации кожи цвета «кофе с молоком» (>5 мм в допубертатном периоде и >15 мм в постпубертатном), веснушки в подмышечной или паховой

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

области; опухоли периферических и черепно-мозговых нервов (2 или более нейрофибромы или одна плеksi-формная нейрофиброма, глиома зрительного нерва, 2 или более узелка Лиша радужки) и костные поражения (сколиоз, передне-латеральное искривление большеберцовой кости), а также наличие НФ-1 у родственника первой линии родства [3]. Чаще всего диагноз устанавливается в детском возрасте, однако при слабо выраженной клинической картине может быть пропущен.

Принимая во внимание, что НФ-1 является достаточно редким заболеванием и вызывает развитие опухолей, для эндокринологов особый интерес представляет его сочетание с образованиями эндокринных желез. Наиболее частыми эндокринными опухолями при НФ-1 являются феохромоцитомы/параганглиомы (встречаются в 2–6% случаев) и нейроэндокринные опухоли (менее 10% случаев) (чаще всего — соматостатиномы двенадцатиперстной кишки, также описаны инсулиномы, гастриномы и гормонально-неактивные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы) [4]. Также в литературе имеются данные о сочетании НФ-1 с опухолями надпочечников (в том числе с аденокортикальным раком), акромегалией и первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) [5–11]. Кроме того, НФ-1 примечателен развитием в редких случаях гипофосфатемической остеомалации [12–14].

В статье представлен клинический случай сочетания НФ-1 и ПГПТ, гипофосфатемии/гипофосфатемической остеомалации и тяжелого остеопороза у пациентки среднего возраста.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка П., 1961 г.р., впервые обратилась в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2017 г. в возрасте 56 лет с жалобами на мышечную слабость, неспособность к самостоятельному передвижению, боль в левом плече, пояснице, иррадирующую в правую ногу. Из анамнеза известно о наличии гиперпигментированных пятен по типу «кофе с молоком» с рождения (рис. 1а). В целом пациентка считала

себя здоровой до 48 лет, когда после наступления естественной менопаузы отметила появление единичных образований на коже с последующим увеличением их количества и размеров. С этого же возраста отметила появление болей в спине, а в последующем — постепенное уменьшение роста со 165 см на 35 см с формированием выраженной кифосколиотической деформации позвоночника. В возрасте 50–52 лет впервые возникли низкотравматичные переломы ребер. В 53 года произошел низкотравматичный перелом шейки правой бедренной кости с последующим эндопротезированием. С начала июня 2017 г. пациентка отметила резкое ухудшение состояния, возникла выраженная мышечная слабость и трудности при ходьбе, в связи с чем начала передвигаться с помощью кресла-каталки. При осмотре: рост — 130 см, вес — 53 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 31,3 кг/м². Обращали на себя внимание множественные образования кожи тела и конечностей по типу фибром и выраженный сколиоз (рис. 1б, в). Из семейного анамнеза имеются данные о наличии подобных кожных образований у брата и сына пациентки, отца и бабушки по отцовской линии. На момент поступления пациентка получала гипотензивную терапию по поводу гипертонической болезни, диагностированной около 10 лет назад, и препараты кальция в дозе 1000 мг/сут. В ходе госпитализации были выявлены гиперкальциемия и повышение уровня паратгормона, на основании чего диагностирован ПГПТ (табл. 1). При оценке осложнений ПГПТ, по результатам МСКТ позвоночника, выявлены множественные компрессионные переломы, консолидированные переломы 2–11 ребер слева, 1–3 и 7–12 ребер справа. Также отмечен грудной кифоз и выраженный S-образный сколиоз. По рентгеновской денситометрии диагностирован остеопороз с выраженным снижением минеральной плотности кости (МПК) (табл. 2). По УЗИ почек выявлены конкременты в обеих почках, максимально в диаметре до 0,5 см. По результатам топоческой диагностики при УЗИ — признаки объемного образования левой верхней околощитовидной железы размерами 2,1х1,3х1,5 см. Проведено хирургическое лечение ПГПТ, по данным морфологического исследования — аденома околощитовидной

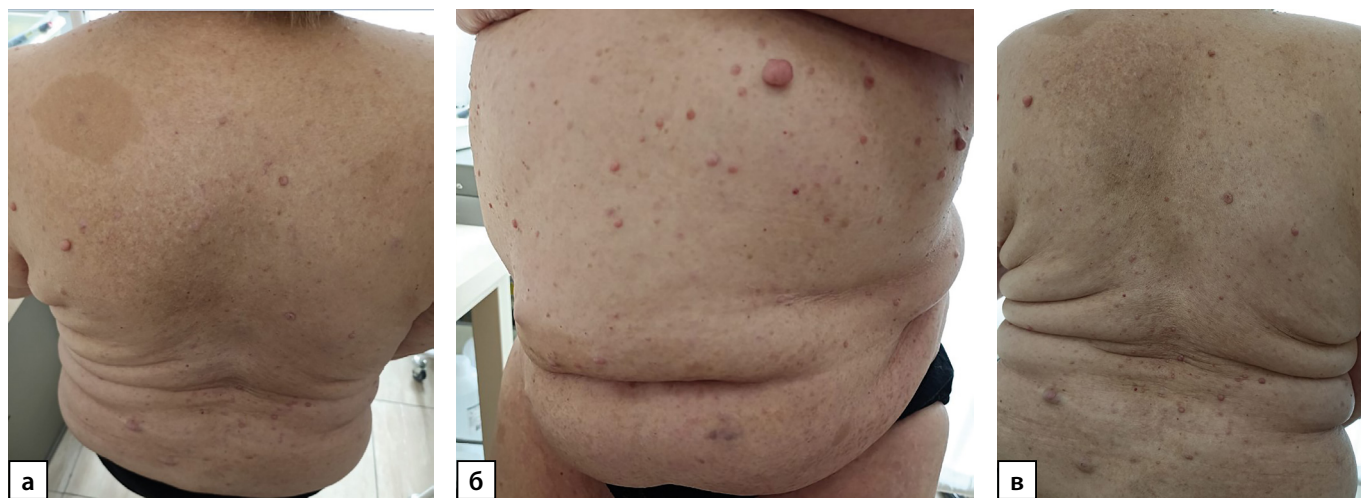


Рисунок 1. Кожные проявления у пациентки П.

а) пятна по типу «кофе с молоком», б) множественные нейрофибромы на коже живота, в) множественные нейрофибромы на коже спины.

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена пациентки П. в динамике

Показатель, единицы измерения	Дата	2017 г. до операции	2017 г. после операции	2021 г. до введения деносумаба	2021 г. после введения деносумаба в стационаре (5-е сутки)	2022 г.	2023 г.	2024 г.	Референсный интервал
Кальций общий, ммоль/л		2,61	2,36	2,41	2,43	2,38	2,36	2,44	2,15–2,55
Фосфор, ммоль/л		0,48	-	0,94	0,72	0,6	0,91	0,80	0,74–1,52
ПТГ, пг/мл		129,8	6,96	34,01	-	45,43	27,63	47,3	15–65
25(ОН)D, нг/мл		-	-	57,1	-	32,1	33,9	-	33,9
ЩФ, Ед/л		243	-	101	133	111	93	107	40–150
Остеокальцин, нг/мл		42,84	-	18,22	19,9	15,66	13,15	-	11–43
β-cross-laps, нг/мл		1,11	-	0,737	0,061	0,071	0,051	-	0,3–0,57
Креатинин, мкмоль/л		50,3	-	72,3	-	68,3	60,9	73,0	50–98
TRP, %		-	-	-	-	82	91,7	79,54	85–95

железы из оксифильных клеток. В послеоперационном периоде достигнута ремиссия ПГПТ (снижение ПТГ до 6,96 пг/мл и нормализация уровня общего кальция 2,27 ммоль/л (табл. 1), назначена терапия альфакальцидолом и препаратами кальция.

В течение последующих 4 лет пациентка в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России не обращалась. Несмотря на проведенное хирургическое лечение и прием активных метаболитов витамина D и препаратов кальция, в отсутствие рецидива ПГПТ (табл. 1) произошли новые низкотравматичные переломы (левой плечевой кости в 2018 г. и нижней трети правой бедренной кости в 2019 г.), в связи с чем в 2019 г. по месту жительства была инициирована антирезорбтивная терапия деносумабом 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев. На фоне лечения деносумабом была зафиксирована гипофосфатемия до 0,57 ммоль/л, в связи с чем очередная инъекция

деносумаба была пропущена. В ходе повторной госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в мае 2021 г. (пропуск деносумаба в течение 9 месяцев) подтверждена ремиссия ПГПТ (табл. 1). Эндогенный гиперкортицизм как возможная причина тяжелого остеопороза был исключен (кортизол в вечерней слюне в пределах референсных значений — 2,31 нмоль/л (0,5–9,65)). По результатам денситометрии отмечалась выраженная положительная динамика по сравнению с исследованием от 2017 г. (табл. 2). По МРТ позвоночника данных за новые компрессионные переломы не получено (рис. 2а, б). В стационаре выполнена инъекция деносумаба, на фоне чего отмечалось снижение уровня фосфора до 0,72 ммоль/л (табл. 1). С учетом тяжелого остеопороза с множественными компрессионными переломами было принято решение к терапии деносумабом добавить терипаратид 20 мкг п/к ежедневно сроком

Таблица 2. Показатели денситометрии пациентки П. в динамике (Т-критерий, денситометр Lunar iDXA, GE)

Дата	L1-L4	Total hip	Neck	Radius 33%	Radius total	ТКИ
На фоне ПГПТ без лечения						
2017 г.	-6,3	-4,7	-2,5	-	-	-
На фоне ремиссии ПГПТ и терапии препаратами кальция, колекальциферолом и альфакальцидолом и инъекций деносумаба №4						
2021 г.	-3,5	-1,7	0,4	-5,4	-	-
На терапии деносумабом (№6) + терипаратид (8 месяцев) + препараты кальция, колекальциферол и альфакальцидол						
2022 г.	-3,2	-1,7	0,5	-	-	1,235
На терапии деносумабом (№8) + терипаратид (22,5 месяцев) + препараты кальция, колекальциферол и альфакальцидол						
2023 г.	-3,2	-1,1	1,3	-5,1	-5,8	-
2024 г.	-3,1	-1,5	0,1	-5,5	-6,1	-

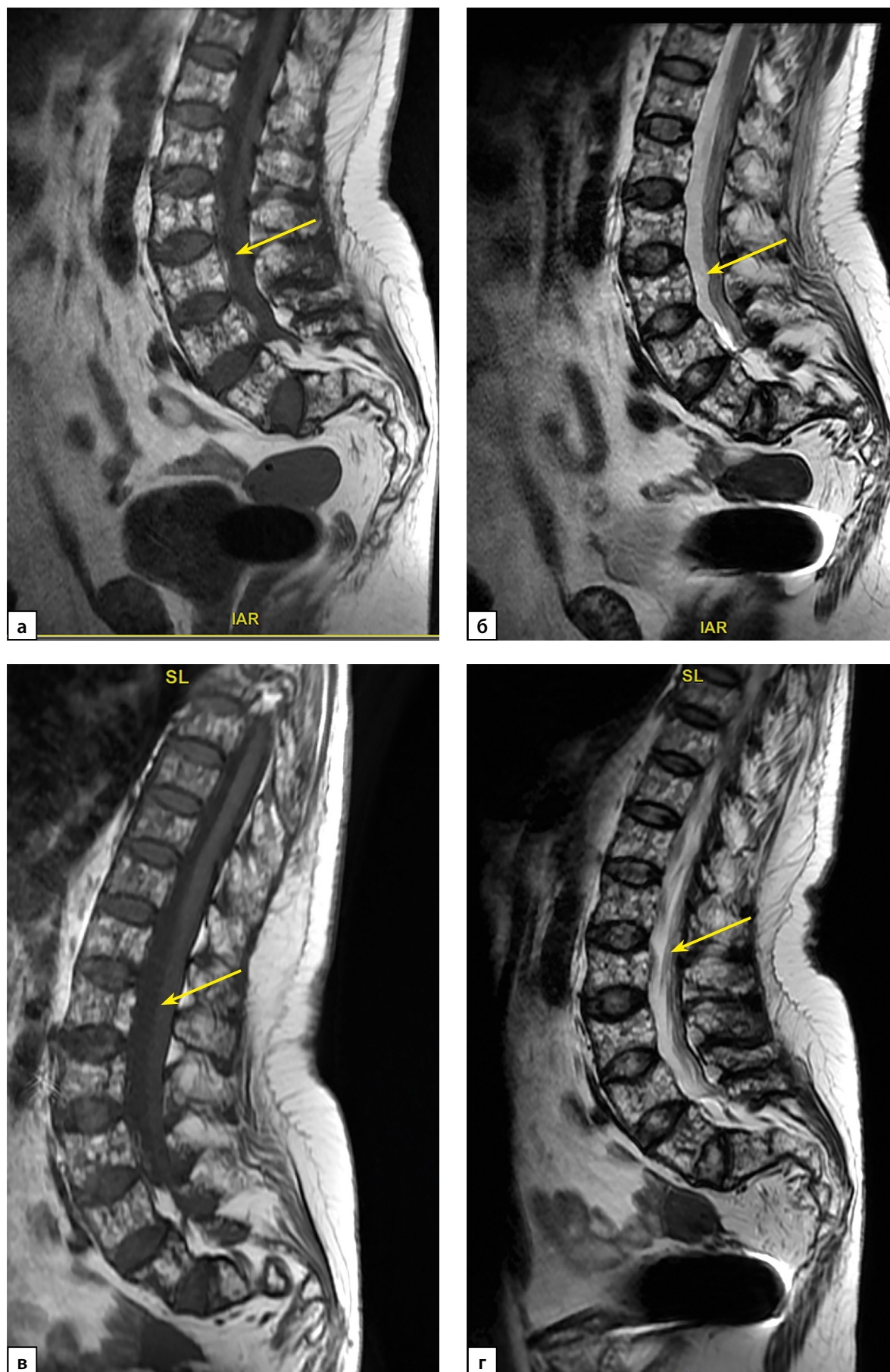


Рисунок 2. Пациентка П. МРТ-исследование поясничного отдела позвоночника в сагиттальной проекции:

а) МРТ от 2021 г. T1 ВИ, б) МРТ от 2021 г. T2 ВИ; в) МРТ от 2022 г. T1 ВИ; г) МРТ от 2022 г. T2 ВИ. Определяется выраженное (более 40%, 3 ст.) снижение высоты тел позвонков с формированием двояковогнутой их деформации («рыбьи позвонки»). МРТ-картина без динамики.



Рисунок 3. Пациентка П. КТ исследование позвоночника от 2023 г.

а) мультипланарная реконструкция, костный режим. Определяется выраженное (более 40%, 3 ст.) снижение высоты тел позвонков с формированием двояковогнутой их деформации («рыбьи позвонки»). Структура позвонков порозна, с участками кистовидной перестройки. Костные трабекулы утолщены. б) КТ-исследование поясничного отдела позвоночника, сагиттальная проекция. Определяется выраженное (более 40%, 3 ст.) снижение высоты тел позвонков с формированием двояковогнутой их деформации («рыбьи позвонки»). Структура позвонков порозна, с участками кистовидной перестройки. Костные трабекулы утолщены. КТ картина без динамики по сравнению с 2022 г.

на 2 года, а также альфакальцидол, продолжить терапию препаратами кальция и колекальциферолом.

При госпитализации в 2022 г. на фоне терапии деносу-мабом, терипаратидом, альфакальцидолом 1 мкг/сут, препаратами кальция 1200 мг/сут, колекальциферолом 15000 МЕ/неделю вновь отмечена гипофосфатемия до 0,6 ммоль/л. Индекс реабсорбции фосфатов — 82% (85–95) (табл. 1). По данным денситометрии — динамика положительная, по ТКИ — без отрицательной динамики (табл. 2). По МРТ позвоночника — без динамики (рис. 2в, г). Принято решение о продолжении получаемой терапии сроком еще на один год. С учетом наличия множественных подкожных образований по типу фибром, отягощенного семейного анамнеза, тяжелого остеопороза, ПГПТ в анамнезе, эпизодов гипофосфатемии проведено полноэкзомное секвенирование (NextSeq550, Illumina, США). Выявлена герминальная гетерозиготная мутация со сдвигом рамки считывания в гене *NF1* c.1541_1542del (p.Gln514fs), что подтвердило наличие у пациентки нейрофиброматоза 1 типа.

В 2023 г. на фоне терапии терипаратидом, деносу-мабом, альфакальцидолом, препаратами кальция и колекальциферолом показатель фосфора в крови — в пределах референсного интервала, и индекс тубулярной реабсорбции фосфатов составил 91,7% (табл. 1). По данным денситометрии отмечалась положительная динамика в виде прироста МПК (табл. 2) и отсутствие новых

компрессионных переломов по данным МСКТ грудного и поясничного отделов позвоночника (рис. 3а, б, рис. 4). Взят анализ крови на интактный фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23) (с помощью набора ELISA Biomedica BI-20700) — 30,143 пг/мл (по наблюдениям ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, медиана у здоровых добровольцев 14,8 пг/мл, при ФРФ-23-продуцирующих опухолях — более 40 пг/мл (неопубликованные данные)).

В связи с отсутствием консолидации перелома нижней трети правой бедренной кости в августе 2023 г. проведена корригирующая остеотомия с фиксацией пластиной. По прошествии двух лет комбинированной терапии терипаратидом и деносу-мабом терипаратид отменен (последняя инъекция терипаратида — в декабре 2023 г.).

В июне 2024 г. на фоне терапии деносу-мабом, альфакальцидолом 1 мкг в сутки, препаратами кальция и колекальциферолом при обследовании, по данным денситометрии, отмечалась умеренная отрицательная динамика МПК в лучевой кости и в проксимальном отделе бедренной кости, без существенной динамики в поясничном отделе позвоночника (табл. 2). По данным МСКТ позвоночника, при сравнении с 2023 г. — без значимых изменений. В связи с жалобами на боль в области правого бедра при попытке самостоятельного передвижения выполнена МСКТ, по данным которой выявлено отсутствие консолидации перелома нижней трети правой бедренной кости.

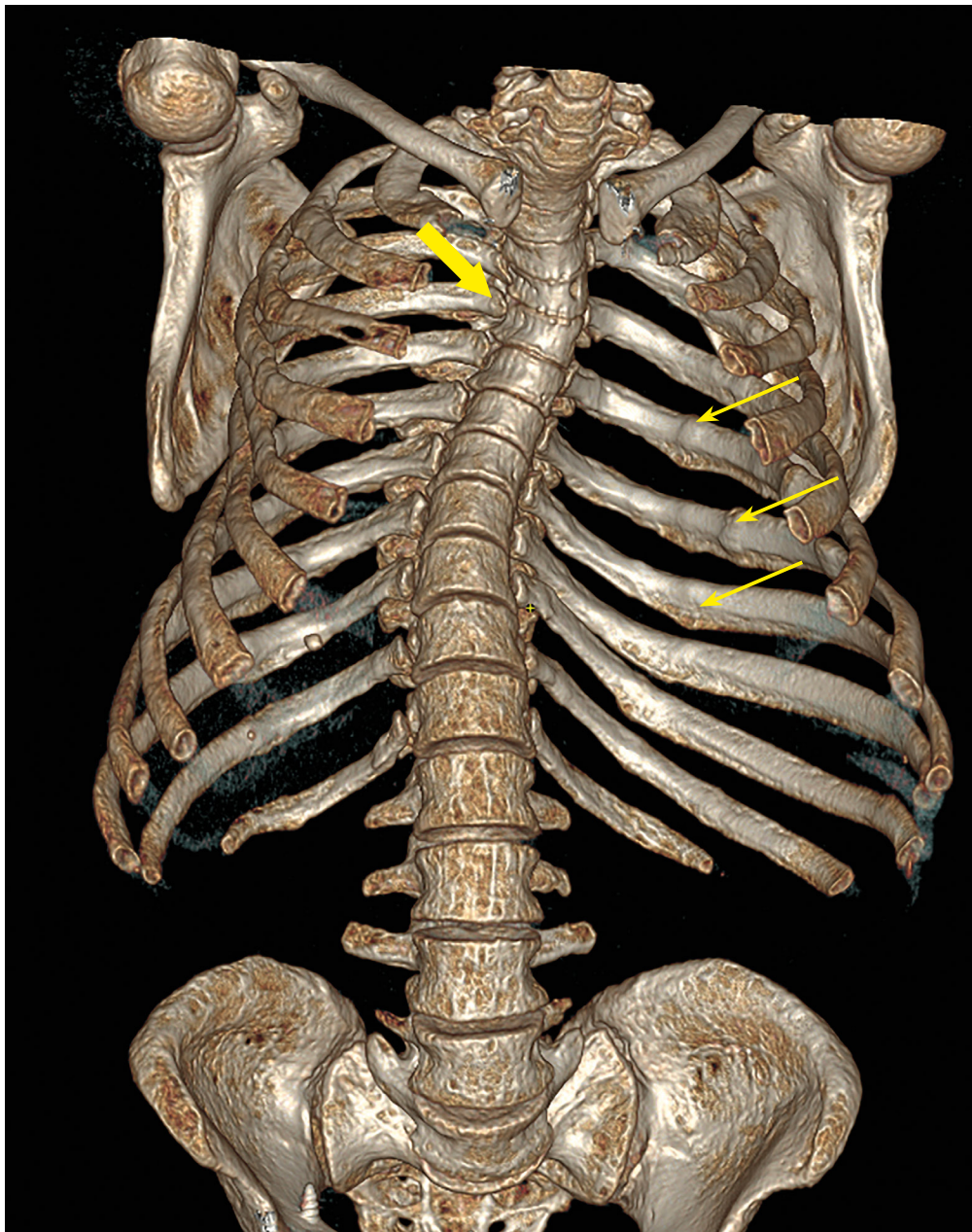


Рисунок 4. Пациентка П. КТ-исследование позвоночника от 2023 г. Трехмерная реконструкция.

Тонкие стрелки — консолидированные переломы ребер. Широкая стрелка — грудной кифоз и выраженный S-образный сколиоз.

По результатам лабораторных данных, подтверждена ремиссия ПГПТ, нормофосфатемия, однако сохраняется снижение индекса тубулярной реабсорбции фосфатов (79,54%), в связи с чем доза альфакальцитриола увеличена до 1,5 мкг в сутки, а также, учитывая прием ингибиторов протонной помпы, карбонат кальция заменен на цитрат кальция. Терапия деносумабом и колекальциферолом продолжена. Травматологами предложено продолжить динамическое наблюдение за процессом консолидации перелома бедренной кости без активного хирургического вмешательства.

Помимо перечисленных нарушений у пациентки также обращал на себя внимание длительный анамнез нестерпимой головной боли с неудовлетворительным эффектом от постоянной терапии НПВС и трамadolом (100 мг 3 раза в сутки). По данным МРТ головы в 2021 и 2023 гг., данных за объемные образования не получено. В связи с наличием генетически подтвержденного

НФ-1 была проведена МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, данных за объемные образования получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью представленного клинического случая является сочетание нарушений фосфорно-кальциевого обмена (ПГПТ, гипофосфатемии) и тяжелого поражения скелета с множественными переломами у пациентки с НФ-1.

НФ-1 считается заболеванием, ассоциированным с производными из клеток нервного гребня, а поскольку главные клетки околощитовидных желез происходят также из нервного гребня, можно предположить связь НФ-1 и ПГПТ [15]. Тем не менее существующие данные не подтверждают эту гипотезу. Ретроспективное исследование 1404 пациентов с НФ-1 в Финляндии

не выявило ни одного случая ПГПТ [16], а проспективное исследование 448 пациентов в Великобритании выявило лишь 1 случай [17]. В ретроспективном исследовании во Франции среди 108 пациентов с НФ-1 у 24 (22,2%) была выявлена феохромоцитома (односторонняя в 65,5%), у 3 (2,8%) — гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли, у 4 (3,7%) — гастроинтестинальные стромальные опухоли, и только у одной пациентки — ПГПТ [18]. Таким образом, можно сделать вывод, что ПГПТ не является классическим компонентом НФ-1, в отличие от некоторых других эндокринных опухолей, таких как феохромоцитомы, параганглиомы, нейроэндокринные опухоли. Тем не менее сочетание НФ-1 с ПГПТ встречается, но достаточно редко: в литературе описано менее 40 случаев [15, 19–21]. В 2017 г. Triggiani et al. обобщили данные 32 опубликованных на тот момент случаев сочетания ПГПТ и НФ-1 [15]. Из них было 17 женщин, средний возраст на момент диагноза ПГПТ — 52 года (минимальный возраст — 18 лет, максимальный — 71 год). По гистологическому исследованию у 21 пациента была выявлена аденома ОЩЖ, у 2 — атипичная аденома ОЩЖ, у 2 — гиперплазия четырех ОЩЖ, у 1 — рак ОЩЖ [15], что в целом соответствует статистике в общей популяции. Клинически более тяжелое течение отмечается при манифестации ПГПТ в молодом возрасте [19] и более мягкое течение у женщин в постменопаузе [22, 23]. Рецидивирующее течение ПГПТ после хирургического лечения при НФ-1 в литературе не описано. Также имеются данные о сочетании НФ-1 типа не только с ПГПТ, а также одновременно с ПГПТ и феохромоцитомой [24] и ПГПТ, феохромоцитомой и акромегалией [25]. С исторической точки зрения примечательно, что и НФ-1, и фиброзно-кистозный остеит в рамках ПГПТ имели название болезни Реклингхаузена [26, 27].

Крайне редко при НФ-1 встречается гипофосфатемия и гипофосфатемическая остеомалация: в литературе описано около 40 случаев [12]. У пациентов с НФ-1 и гипофосфатемией отмечается снижение индекса тубулярной реабсорбции фосфатов, что свидетельствует об избыточной потере фосфора с мочой [12, 13]. В ряде случаев отмечено повышение уровня ФРФ-23 [12, 14], тогда как в других случаях его уровень был в норме или незначительно выше нормы [28, 29], однако источник гиперпродукции ФРФ-23 при НФ-1 остается неясен. Предполагалось, что таким источником могут быть нейрофибромы, а сам НФ-1 ряд авторов объединяет в одну группу с кожно-скелетным синдромом с гипофосфатемией (вследствие соматических мутаций в генах цепи RAS (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*) и синдромом МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (вследствие соматических мутаций в гене *GNAS*), при которых также может развиваться гипофосфатемия и кожные проявления (невусы, пятна «кофе с молоком») [28, 30]. В работе Jagtar et al. у 3 пациентов с НФ-1 позитронно-эмиссионная томография в ^{18}F -дезоксиглюкозой показала повышенный захват радиофармпрепарата одной из наибольших по размеру нейрофибром, однако удаление такой крупной нейрофибromы у одного из пациентов не привело к нормализации уровня фосфора [28]. Obo et al. описали клинический случай пациентки с НФ-1 и гипофосфатемической остеомалацией, при этом две крупные нейрофибромы накапливали ^{111}In -пентетреотид при сцинтиграфии [14]. Однако удаление этих

нейрофибром также не привело к нормализации уровня фосфора и ФРФ-23 в крови, а сама нейрофиброма не имела положительного окрашивания на ФРФ-23 при иммуногистохимическом исследовании [14]. Sahoo et al. также провели иммуногистохимическое исследование ткани удаленной нейрофибromы с антителами к ФРФ-23 у пациентки с НФ-1 и гипофосфатемией, однако окрашивания на ФРФ-23 не было обнаружено [12]. В исследовании Kamiya et al. на мышинной модели с нокаутом гена *Nf1* было продемонстрировано повышение уровня ФРФ-23 в крови в 4 раза по сравнению с контролем [31]. Кроме того, экспрессия мРНК ФРФ-23 из остеоцитов бедренной кости таких мышей была в 8 раз выше по сравнению с клеточной линией контроля, что позволило авторам сделать вывод, что именно кость является источником гиперпродукции ФРФ-23 при НФ-1 [31]. Сочетания НФ-1, ПГПТ и гипофосфатемической остеомалации также были описаны в литературе [32].

У нашей пациентки гипофосфатемия исходно была расценена как проявление ПГПТ, однако при ретроспективном анализе обращало на себя внимание несоответствие выраженности снижения уровня фосфора (0,48 ммоль/л) уровню ПТГ (129,8 пг/мл). Повторно гипофосфатемия была зафиксирована после инициации терапии деносумабом. Введение деносумаба может приводить к гипофосфатемии, что может быть обусловлено развитием гипокальциемии и компенсаторным повышением ПТГ [33]. Однако у пациентки в представленном клиническом случае на протяжении всего динамического наблюдения уровень ПТГ после хирургического лечения сохранялся в пределах референсных значений. В связи с сохранением гипофосфатемии после достижения стойкой ремиссии ПГПТ (эпизоды гипофосфатемии до 0,6 ммоль/л, снижение индекса тубулярной реабсорбции на фоне лечения альфакальцидолом (до 79,5%)) был измерен уровень ФРФ-23, по результатам его уровень был выше по сравнению с группой здоровых добровольцев, однако не соответствовал уровню при опухоль-индуцированной остеомалации. Таким образом, генез развития гипофосфатемии в представленном случае, наиболее вероятно, связан с гиперпродукцией ФРФ-23 и обусловлен основным заболеванием — НФ-1. В связи с нормализацией уровня фосфора на фоне приема альфакальцидола было принято решение продолжить эту терапию. Существует единичное описание применение бурсумаба у пациентки с НФ-1, гипофосфатемией и остеомалацией, (доказанной проведением костной биопсии), приведшее к нормализации уровня фосфора в крови [34].

НФ-1 характеризуется поражением скелета, встречающимся в около 70% случаев и включающем остеопороз, кифосколиоз, низкий рост, макроцефалию, деформации грудной клетки, дисплазию крыла клиновидной кости и псевдоартроз большеберцовой кости [35]. По некоторым данным, у пациентов с НФ-1 выше частота переломов по сравнению с группами контроля [36]. У нашей пациентки имеется тяжелое поражение скелета — выраженный кифосколиоз, а также множественные позвоночные и внепозвоночные переломы и выраженное снижение МПК. Изначально костное поражение было расценено нами только как проявления остеопороза смешанного генеза (постменопаузального, гиперпаратиреоидного),

однако, с учетом результатов исследования уровня ФРФ-23 и фиксировавшейся периодически гипофосфатемии, нельзя исключить наличие у пациентки и остеомалиции. В связи с невозможностью проведения костной биопсии для подтверждения остеомалиции, а также в связи с нормализацией уровня фосфора на фоне терапии альфакальцидолом, нормальным уровнем щелочной фосфатазы, вопрос о назначении незарегистрированного в РФ препарата бурсумаб в настоящее время отложен. В целом на фоне лечения пациентки деносумабом и терипаратидом отмечено улучшение показателей МПК, отсутствие новых переломов, однако сохраняется отсутствие консолидации перелома бедренной кости. Сложности лечения остеопороза при НФ-1 заключаются в том, что применение деносумаба может усугубить имеющуюся гипофосфатемию, а применение бисфосфонатов противопоказано при подозрении на сопутствующую остеомалицию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленном клиническом случае у пациентки с НФ-1 отмечено сочетание ПГПТ, гипофосфатемии (и, предположительно, остеомалиции) и тяжелого остеопороза. Многие вопросы, связанные

с эндокринными нарушениями при НФ-1, остаются малоизученными: развивается ли ПГПТ в рамках НФ-1 или является случайным сочетанием двух заболеваний; каков механизм развития гипофосфатемии у пациентов с НФ-1 и эффективна ли терапия бурсумабом у таких пациентов; какова оптимальная тактика лечения при сочетании остеопороза и остеомалиции? В целом, изучение редких заболеваний, ассоциированных с нарушениями костного и фосфорно-кальциевого обмена, позволит улучшить понимание механизмов, приводящих к их возникновению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Новые технологии диагностики и дифференциальной диагностики первичного и вторичного остеопороза на фоне эндокринопатий и орфанных заболеваний скелета» № 124020700097-8.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lobbous N, Bernstock N, Coffee N, et al. An update on neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas. *Cancers*. 2020;12(1):114. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12010114>
2. Пахомова Д.К., Дундукова Р.С., Кузина Д.Т., и др. Распространенность нейрофиброматоза 1 типа и значение мероприятий для его раннего выявления // *International Scientific And Practical Conference World Science*. — 2017. — Т. 5. — №21. — С. 22-24. [Pakhomova DK, Dundukova RS, Kuzhina DT, et al. Prevalence of Neurofibromatosis Type 1 and the Significance of Early Detection Measures. *International Scientific And Practical Conference World Science*. 2017;5(21):22-24. (In Russ.)]
3. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>. Published September 8, 1998. Updated July 6, 2023
4. Kalkan E, Waguespack SG. Endocrine tumors associated with neurofibromatosis type 1, Peutz-Jeghers syndrome and other familial neoplasia syndromes. *Front Horm Res*. 2013;41:166-181. doi: <https://doi.org/10.1159/000345676>
5. Юкина М.Ю., Авсиевич Е.С., Пушкарева А.С., Нуралиева Н.Ф., Бондаренко Е.В., и др. Атипичное и типичное течение нейрофиброматоза 1 типа в сочетании с феохромоцитомой // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №3. — С. 30-40. [Yukina MYu, Avsievich ES, Pushkareva AS, Nuralieva NF, Bondarenko EV, et al. Atypical and typical course of neurofibromatosis type 1 in combination with pheochromocytoma. *Endocrine Surgery*. 2021;15(3):30-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>
6. Sandru F, Carsote M, Valea A, Albu SE, Petca RC, Dumitrascu MC. Somatostatinoma: Beyond neurofibromatosis type 1 (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3383-3388. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8965>
7. Najafi-Semnani M, Rajabi-Moghaddam M, Abbaszadeh H. Adrenocortical carcinoma in a patient with neurofibromatosis type 1: A case report. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(4):613-617. doi: <https://doi.org/10.22088/cjim.12.4.613>
8. James AW, Chang L, Genshaft S, Dry SM. Coincident liposarcoma, carcinoid and gastrointestinal stromal tumor complicating type 1 neurofibromatosis: Case report and literature review. *J Orthop*. 2014;12(Suppl 1):S111-S116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2014.08.010>
9. Massironi S, Zilli A, Rossi RE, Cavalcoti F, Conte D, Peracchi M. Gastrinoma and neurofibromatosis type 2: the first case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:110. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-110>
10. Al-Wahhabi B. Parathyroid adenoma and bilateral pheochromocytoma in a patient with neurofibromatosis. *Ann Saudi Med*. 2005;25(3):255-257. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2005.255>
11. Behera KK, Nanaiah A, Gupta A, Rajaratnam S. Neurofibromatosis type 1, pheochromocytoma with primary hyperparathyroidism: A rare association. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(2):349-351. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.109670>
12. Sahoo SK, Shah S, Gupta P. Elevated FGF23 in a patient with hypophosphatemic osteomalacia associated with neurofibromatosis type 1. *Bone*. 2019;123:144-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.018>
13. Gupta A, Dwivedi A, Patel P, Gupta S. Hypophosphatemic osteomalacia in von Recklinghausen neurofibromatosis: Case report and literature review. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(1):63-66. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-3026.150155>
14. Obo T, Koriyama N, Tokito A, Ogiso K, Nishio Y. Neurofibromatosis type 1 associated with hypophosphatemic osteomalacia due to hypersecretion of fibroblast growth factor 23: A case report. *J Med Case Rep*. 2020;14:208. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02381-1>
15. Triggiani V, Castellana M, Basile P, Renzulli G, Giagulli VA. Parathyroid carcinoma causing mild hyperparathyroidism in neurofibromatosis type 1: A case report and systematic review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(3):382-388. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530318666180910123316>
16. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):1978-1986. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3576>
17. Walker L, Thompson D, Easton D, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006;95(2):233-238. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603227>
18. Dupuis H, Chevalier B, Cardot-Bauters C, Jannin A et al. Prevalence of endocrine manifestations and GIST in 108 systematically screened patients with neurofibromatosis type 1. *J Endocr Soc*. 2023;7:1-11. doi: <https://doi.org/10.1210/edso/bvad083>

19. Al-Wahhabi B. Parathyroid adenoma and bilateral pheochromocytoma in a patient with neurofibromatosis. *Ann Saudi Med.* 2005;25(3):255-257. doi: <https://doi.org/10.5144/2256-4947.2005.255>
20. Behera KK, Nanaiah A, Gupta A, Rajaratnam S. Neurofibromatosis type 1, pheochromocytoma with primary hyperparathyroidism: A rare association. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):349-351. doi: <https://doi.org/10.4103/2256-4947.109670>
21. Demirjian AN, Grossman JM, Chan JL, Parangi S. Parathyroid carcinoma and neurofibromatosis. *Surgery.* 2008;144(5):827-829. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.07.015>
22. Bahadır C, Gürleyik G, Ocak E. Neurofibromatosis type 1 and primary hyperparathyroidism with spinal deformity and osteoporosis. *Acta Chir Belg.* 2009;109(1):123-125. doi: <https://doi.org/10.1080/00015458.2009.11680390>
23. Yamamoto Y, Kodama K, Yokoyama S, Takeda M, Michishita S. A pleural solitary fibrous tumor, multiple gastrointestinal stromal tumors, Moyamoya disease, and hyperparathyroidism in a patient associated with NF1. *Case Rep Surg.* 2015;2015:375416. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/375416>
24. Рябченко Е.В., Дремлюга Н.В., Межинская Е.М., Полянский Е.А. Феохромоцитомы в сочетании с первичным гиперпаратиреозом и нейрофиброматозом типа 1. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2023. — №7. — 120-127. [Ryabchenko EV, Dremlyuga NV, Mezinskaya EM, Polyansky EA. Pheochromocytoma associated with primary hyperparathyroidism and type 1 neurofibromatosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023;(7):120-127. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2023071120>
25. Yasuda S, Inoue I, Shimada A. Neurofibromatosis type 1 with concurrent multiple endocrine disorders: Adenomatous goiter, primary hyperparathyroidism, and acromegaly. *Internal Medicine.* 2021;60(15):2451-2459. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4981-20>
26. Rad SN, Anastasopoulou C, Barnett MJ, Deluxe L. Osteitis fibrosa cystica. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559097/>. Published November 12, 2023
27. Adil A, Koritala T, Munakomi S, Singh AK. Neurofibromatosis type 1. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>. Published August 13, 2023
28. Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. The clinical, biochemical, and radiological profile of Indian patients with fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J Postgrad Med.* 2011;57(3):180-185. doi: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.85213>
29. Liu Y, Zhang Z, Liang M, Liu Y, Zhang N, Xu K. Comprehensive imaging analysis of a patient with neurofibromatosis type 1 combined with hypophosphatemic osteomalacia: A case description. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(7):4777-4784. doi: <https://doi.org/10.21037/qims-22-1217>
30. Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):260-268. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.002>
31. Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, et al. Targeted disruption of NF1 in osteocytes increases FGF23 and osteoid with osteomalacia-like bone phenotype. *J Bone Miner Res.* 2017;32(8):1716-1726. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3155>
32. Weinstein RS, Harris RL. Hyperparathyroidism and osteomalacia in neurofibromatosis. *Am J Med.* 1982;73(2):369-374. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90502-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90502-7)
33. Megapanou E, Florentin M, Milonis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-induced hypophosphatemia: Current insights. *Drug Saf.* 2019;43(3):197-210. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00888-1>
34. Calabria A. Use of burosumab in the treatment of hypophosphatemic osteomalacia in neurofibromatosis type 1: A rare case with a novel treatment. P89. ICCBH 11th International Conference on Children's Bone Health, 22-25 June 2024
35. Rhodes JS, Wu F, Hunter CJ. Multidisciplinary approach to osteomalacia: A review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):1459-1474. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgq166>
36. Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, et al. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2009;46(4):259-265. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.061895>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Колоколова Екатерина Владимировна, клинический ординатор [Ekaterina V. Kolokolova, MD, resident];
адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-5697>; e-mail: Ekaterina_Vladimirovna_K@rambler.ru

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

Бурякина Светлана Алексеевна, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-7791>;
eLibrary SPIN: 5675-0651; e-mail: sburyakina@yandex.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 19.09.2024. Одобрена к публикации: 30.09.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Колоколова Е.В., Бурякина С.А., Белая Ж.Е. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и тяжелое поражение скелета у пациентки с нейрофиброматозом 1 типа // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13182>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Kolokolova EV, Buryakina SA, Belaya ZE. Disturbances of mineral metabolism and severe skeletal involvement in a patient with neurofibromatosis type 1. *Osteoporosis and bone diseases.* 2024;27(3):37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13182>

