

# Наследственные заболевания человека со скелетной патологией – молекулярный патогенез и клиническая характеристика

**Д.И. Валеева**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1643-3719>, [diana2537@yandex.ru](mailto:diana2537@yandex.ru)

**Р.И. Хусаинова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>, [ritakh@mail.ru](mailto:ritakh@mail.ru)

**Л.Н. Хусаинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5590-7270>, [leonora73@yandex.ru](mailto:leonora73@yandex.ru)

**А.В. Тюрин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>, [anton.bgmu@gmail.com](mailto:anton.bgmu@gmail.com)

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

## Резюме

Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний является сложной задачей из-за схожих клинических проявлений, многообразия нозологий, широкой клинической вариабельности и генетической гетерогенности, степени тяжести, редкой частоты и сложной молекулярной этиологии. При некоторых из них происходит вовлечение в патологический процесс соединительной ткани в целом, затрагивающий практически все органы и системы организма человека, и в особенности костную ткань, нарушая ее ремоделирование и микроархитектуру. Дефект может возникать на любом из этапов ремоделирования: в процессе инициации, при резорбции кости, дифференцировке остеобластов, минерализации остеоида и др. Нарушение микроархитектуры костной ткани сопровождается развитием низкотравматических переломов и деформаций, ранним остеоартритом, формированием контрактур и хроническим болевым синдромом. Генетические исследования пациентов расширили знания о молекулярных сигнальных путях, координирующих развитие и метаболизм костей, о характере наследования заболеваний, особенностях течения и специфических костных биомаркерах. В данной статье приведен обзор ключевых клеточных механизмов, особенности диагностики и лечения наследственных заболеваний человека, влияющих на состояние костной ткани и скелета: несовершенный остеогенез, синдром Элерса – Данло, синдром Марфана, ювенильный остеопороз, гипофосфатазия, остеопетроз, прогрессирующая диафизарная дисплазия, мукополисахаридозы, ахондроплазия, множественная экзостозная хондродисплазия. С данными заболеваниями могут сталкиваться врачи разных специальностей, а постановка правильного диагноза даст возможность определения правильного алгоритма ведения пациентов и начала своевременного лечения, возможность предотвратить развитие тяжелых осложнений, улучшить качество жизни пациентов, максимально восстановить трудоспособность и уменьшить процент инвалидизации.

**Ключевые слова:** наследственные дисплазии соединительной ткани, генетические заболевания костей, остеопороз, минерализация костей, ремоделирование костей

**Благодарности.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №24-25-00255.

**Для цитирования:** Валеева ДИ, Хусаинова РИ, Хусаинова ЛН, Тюрин АВ. Наследственные заболевания человека со скелетной патологией – молекулярный патогенез и клиническая характеристика. *Медицинский совет*. 2024;18(5):202–213. <https://doi.org/10.21518/ms2024-138>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Hereditary human diseases with skeletal pathology – molecular pathogenesis and clinical characteristics

**Diana I. Valeeva**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1643-3719>, [diana2537@yandex.ru](mailto:diana2537@yandex.ru)

**Rita I. Khusainova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>, [ritakh@mail.ru](mailto:ritakh@mail.ru)

**Leonora N. Khusainova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5590-7270>, [leonora73@yandex.ru](mailto:leonora73@yandex.ru)

**Anton V. Tyurin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>, [anton.bgmu@gmail.com](mailto:anton.bgmu@gmail.com)

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Centre for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia

## Abstract

Differential diagnosis of hereditary diseases is challenging due to similar clinical manifestations, diversity of nosologies, wide clinical variability and genetic heterogeneity, severity, rare frequency and complex molecular etiology. In some of them, connective tissue as a whole is involved in the pathological process, affecting almost all organs and systems of the human body, and in particular bone tissue, disrupting its remodeling and microarchitecture. The defect can occur at any of the stages of remodeling: during the initiation process, during bone resorption, osteoblast differentiation, osteoid mineralization, etc. Violation of the microarchitecture of bone tissue is accompanied by the development of low-traumatic fractures and deformities, early osteoarthritis, the formation of contractures and chronic pain syndrome. Genetic studies of patients have expanded knowledge about

the molecular signaling pathways that coordinate bone development and metabolism, the nature of disease inheritance, clinical features, and specific bone biomarkers. This article provides an overview of key cellular mechanisms, features of diagnosis and treatment of hereditary human diseases that affect the condition of bone tissue and skeleton: osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome, juvenile osteoporosis, hypophosphatasia, osteopetrosis, progressive diaphyseal dysplasia, mucopolysaccharidoses, achondroplasia, multiple hereditary exostoses. Doctors of different specialties can encounter these diseases, and making a correct diagnosis will make it possible to determine the correct algorithm for patient management and begin timely treatment, the ability to prevent the development of severe complications, improve the quality of life of patients, restore maximum working capacity and reduce the percentage of disability.

**Keywords:** hereditary connective tissue dysplasia, genetic bone diseases, osteoporosis, bone mineralization, bone remodeling

**Acknowledgments.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00255.

**For citation:** Valeeva DI, Khusainova RI, Khusainova LN, Tyurin AV. Hereditary human diseases with skeletal pathology – molecular pathogenesis and clinical characteristics. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):202–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-138>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань – это тип соединительной ткани, формирующий скелет организма для защиты внутренних органов и поддержания баланса минеральных веществ. Выделяют два основных типа костной ткани – кортикальную и трабекулярную [1]. Костная ткань состоит из клеток, остеоида (органического матрикса) и минерализованного межклеточного вещества [2]. Основными клетками костной ткани являются остеобласты, остеокласты и остециты. Остеобласты выполняют костеобразующие функции – отложение кристаллов фосфата (гидроксиапатита) кальция, производство компонентов костного матрикса (коллагена I типа), секреция ряда важных белков для метаболических процессов в костной ткани, таких как интегринсвязывающий сиалопротеин (IBSP), фосфопротеин 1 (SPP1) и костный белок, содержащий гамма-карбоксиглутаминовую кислоту (BGLAP), необходимых для минерализации кости [3]. Остециты поддерживают баланс костного матрикса и регулируют баланс кальция и фосфора в организме. Также они являются первичными механосенсорными клетками и играют ключевую роль в иницировании ремоделирования костей [4]. Остеокласты отвечают за резорбцию костной ткани – синтезируют протеолитические ферменты и образуют полости в кальцинированном матриксе. Они дифференцируются от мононуклеарных клеток линии макрофагов при стимуляции двумя существенными факторами: моноцитарным/макрофаговым колониестимулирующим фактором (M-CSF) и активатором рецептора лиганда ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL) [5]. Межклеточный матрикс представлен преимущественно волокнами коллагена I типа (90%) и другими белками, содержащими  $\gamma$ -карбоксиглутамат, N-связанные гликопротеины (SIBLIN), протеогликаны, гликопротеины и малые интегринсвязывающие лиганды [6].

Одним из специфических процессов, характерных для костной ткани, является ремоделирование – деструкция старой или поврежденной ткани остеокластами и формирование новой ткани остеобластами. Данный процесс включает в себя четыре последовательных этапа [1, 5]:

1) Иницирование ремоделирования в определенном участке костной ткани.

2) Резорбция костной ткани и активация мезенхимальных стволовых клеток.

3) Дифференцировка остеобластов и формирование остеоидов.

4) Минерализация остеоида и завершение ремоделирования.

Процесс ремоделирования может быть нарушен на разных уровнях, что приводит к различным метаболическим заболеваниям костей (нарушения концентраций метаболитов кальция, фосфатов или витамина D). Данные заболевания зачастую имеют генетическую основу и могут представлять собой наследственное (моногенное) или полигенное (многофакторное) расстройство [7].

Для наследственных заболеваний соединительной ткани характерно изменение минерализации скелета, связанное с дефектом синтеза коллагена и нарушением микроархитектоники костной ткани [8]. Это сопровождается снижением минеральной плотности костей, развитием остеопении и остеопороза, раннего остеоартрита, возникновением переломов и различных деформаций. При тяжелом течении происходит истончение кортикального слоя кости, гиперостеоцитоз, дезорганизация пластин роста [9]. Многочисленные переломы у данных пациентов возникают спонтанно, при незначительной нагрузке. Повышенная резорбция и снижение синтеза костной ткани, длительная иммобилизация приводят к прогрессирующей потере костной массы. При заживлении переломов образуются гиперпластические мозоли [10]. Также могут быть характерны и другие изменения костей: гиперпластическое расширение надкостницы, высокая экспрессия остеобластных маркеров, сниженная экспрессия коллагена I типа, небольшой объем трабекулярной кости, избыточная минерализация костного матрикса в незрелой кости и т. д. [11]. Деформации костей, вызванные многочисленными переломами, неправильным заживлением и нарушением микроархитектоники костей, приводят к развитию патологических процессов в суставах и мягких тканях организма. Образуется порочный круг, обуславливающий дальнейшие анатомические и структурные нарушения. Хронический болевой синдром, формирование контрактур, поражение висцеральных органов являются частыми осложнениями переломов у пациентов

с коллагенопатиями, вызывая снижение качества жизни и инвалидизацию. Выраженный полиморфизм и схожесть клинических проявлений затрудняют дифференциальную диагностику наследственных нарушений соединительной ткани, а генетические методы подтверждения диагноза не всегда являются общедоступными [12, 13].

Вместе с тем именно своевременно установленный точный диагноз повышает шансы на успешное лечение, профилактику прогрессирования заболеваний и развитие осложнений. На сегодняшний день высокопроизводительные технологии секвенирования ДНК, большие генетические базы данных, достижения в области статистических и биоинформатических подходов и использование моделей животных для оценки функциональной значимости идентифицированных изменений последовательности ДНК целевых генов значительно расширили возможности диагностики заболеваний костной ткани [14], но они не всегда доступны для широкого применения в медицине. В данном обзоре систематизированы и обобщены основные клинические характеристики наследственных заболеваний человека, влияющие на состояние костной ткани и скелета, с целью упрощения принятия медицинских решений в плане дифференциальной диагностики и назначения терапии.

## НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Несовершенный остеогенез (НО) – это гетерогенная группа заболеваний с разным типом наследования, характеризующаяся хрупкостью костей, частыми переломами, костными деформациями, низкой минеральной плотностью кости и нарушением костной микроархитектоники [15, 16]. Помимо переломов, возникающих при отсутствии травмы или при незначительном воздействии извне, у пациентов с данным заболеванием часто отмечаются изменения зубной эмали, голубое окрашивание склер, малые аномалии развития сердца, гипермобильность суставов и нарушения слуха. Распространенность составляет 1:10000–1:20000 новорожденных [17], или 6–7 случаев на 100000 [18].

Мутации в генах, кодирующих одну из двух цепей коллагена I типа (*COL1A1* и *COL1A2*), приводят к нарушению его синтеза, дефектам структуры его цепей, обработки и посттрансляционной модификации коллагена. Наследование данных мутаций происходит по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется I–V формами НО по классификации N. Bishop. Считается, что 90% больных НО имеют генетический дефект, приводящий к количественным и качественным (иногда обоим) аномалиям в молекулах коллагена типа I. Аутосомно-рецессивным типом наследования передаются мутации в генах, обеспечивающих сборку молекул коллагена: *LEPRE1* – пролил-3-гидроксилаза-1, *CRTAP* – белок, ассоциированный с хрящом, *PPIB* – пептидил-пролил-цис-трансизомераза В. Данные мутации вызывают наиболее тяжелые или летальные формы НО. Также возможны дефекты минерализации костной ткани (гены *IFITM5* – интерферониндуцированный трансмембранный белок-5, *SERPINF1* – ингибирование пептидазы серпина,

ветви F, элемента 1) и дифференцировки остеобластов (*SP7* – фактор транскрипции SP7, *WNT1* – протоонкоген *WNT1*, *CREB3L1* – циклический АМФ-чувствительный элементсвязывающий белок 3, подобный белку 1) [19–22].

Клиническая картина НО включает в себя костные и системные проявления, степень выраженности которых зависит от типа заболевания. Легким формам свойственны единичные переломы, голубой оттенок склер и несовершенный дентиногенез, поэтому довольно часто это заболевание не диагностируется своевременно у пациентов и обнаруживается только после рождения у них детей с похожими клиническими проявлениями. При тяжелых формах нарушается минерализация костей черепа, возникают висцеральные грыжи, тугоухость, искривления костей скелета и внутриутробные переломы.

Практически для всех форм данного заболевания характерна остеопения, многочисленные спонтанные переломы, которые возникают при травмах с несоответствующей силой, ранний остеоартроз и склонность к прогрессирующей деформации костей скелета. При естественном течении НО после становления пубертата часто отмечается регресс числа переломов [23]. Со стороны костно-суставной системы изменения могут быть различными: долихостеномелия, гипермобильность суставов, плоскостопие, деформация грудной клетки (килевидная, воронкообразная), нарушение роста, деформации черепа (долихоцефалия, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия), изменения зубной эмали, деформация позвоночника (кифоз, кифосколиоз, синдром «прямой спины»), изменение формы и укорочение костей в результате неправильного сращения переломов. Частота переломов различна в возрастных группах: большое количество у детей, уменьшение количества переломов во взрослом возрасте и повторное увеличение у пожилых пациентов [24–26].

Особенности диагностики НО зависят от типа и степени тяжести заболевания. При тяжелых формах заподозрить данную патологию можно перинатально, визуализировав внутриутробные переломы ультразвуковым методом обследования с 16-й нед. беременности. Для подтверждения диагноза необходимо провести биопсию ворсин хориона и молекулярно-генетическое типирование. При легких и среднетяжелых формах НО диагноз устанавливается на основании клинико-анамнестических и рентгенологических данных.

В настоящее время для лечения НО применяются поливитамины, витамин D, препараты кальция и фосфора. Основной группой препаратов, направленных на улучшение минерализации костной ткани, являются бисфосфонаты, имеющие антирезорбтивное действие. Терапия наиболее эффективна в первые 3–4 года от начала лечения [8]. Для стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты применяется Терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон). Также используется моноклональное антитело ( $\text{IgG}_2$ ), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL, – Деносуаб (ингибирует работу остеокластов), и моноклональные антитела ( $\text{IgG}_2$ ) Ромосозумаб

и Сеструсумаб (ингибируют резорбцию кости путем увеличения выработки остеопротегерина остеобластами и стимулируют образование костей, противодействуя ингибирующим эффектам склеростина). Трансплантация костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток исследовались как возможные способы лечения тяжелых форм НО, однако оценка эффективности данных методов лечения затруднительна из-за ограничений в дизайне исследования и краткосрочного наблюдения за участниками [27, 28].

## СИНДРОМ ЭЛЕРСА – ДАНЛО

Синдром Элерса – Данло (СЭД) – группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма коллагена, структуры и функции миоматрикса, синтеза протеогликанов [29]. Заболеваемость СЭД в популяции составляет 1:5000 [30], но истинная распространенность остается неизвестной из-за сложности верификации и преобладания легких форм заболевания. В 2017 г. Международным комитетом экспертов опубликована клиническая классификация СЭД, включающая в себя 7 групп генетических нарушений и входящих в них 13 форм заболевания с разными типами наследования. Наиболее распространенные типы заболевания вызываются мутациями в генах коллагена 1, 3, 5-го типов (*COL5A1*, *COL5A2*, *COL3A1*, *COL1A1*, *COL1A2*). Дерматоспараксис обусловлен мутациями в гене *ADAMTS2* (проколлагенпротеиназа) [30]. Кифосколиотический и спондило-диспластический типы встречаются реже и связаны с повреждением в генах *PLOD1* (проколлагенлизин-2-оксоглутарат-5-диоксигеназа 1), *FKBP14* (пролилизомераза 14), *TNXB* (тенасцин), приводящих к нарушению пространственной структуры и образованию поперечных связей коллагена, мутации генов *CHST14* (углеводная сульфотрансфераза 14), *DSE* (дерматансульфатэпимераза), *B4GALT7* (бета-1,4-галактозилтрансфераза 7), *B3GALT6* (бета-1,3-галактозилтрансфераза 6), *SLC39A13* (гомодимерный трансмембранный протеин 13), вызывающих нарушение биосинтеза гликозаминогликанов. При всех формах заболевания происходит поражение кожи (гиперэластичность, атрофические рубцы, стрии, акрогерия, моллюсковидные псевдоопухоли, подкожные объемные образования – сферулы), суставов (гипермобильность, привычные вывихи или подвывихи, контрактуры) и кровеносных сосудов (разрывы сосудов, варикозная болезнь вен нижних конечностей, аневризмы сосудов головного мозга, гематомы при отсутствии травмы, гипокоагуляция) [31].

Гипермобильность, вызванная слабостью связочного аппарата, сухожилий и суставных капсул, приводит к рецидивирующей дислокации суставов (растяжения, повторяющиеся подвывихи и вывихи). Такая нестабильность служит причиной формирования мышечно-скелетных осложнений: хроническая боль в суставах, воспаление и дистрофия сухожилий, разрывы мягких тканей, появление спазма и напряжения мышц, раннее формирование остеоартрита у пациентов [32]. Генетические нарушения биосинтеза гликозаминогликанов (гены *B4GALT7*, *B3GALT6*, *SLC39A13*) могут вызывать развитие радиоульнарного синостоза (патологическое сращение локтевой и лучевой

кости), контрактуры крупных суставов, метафизарного фиброзного дефекта, платиспондии (равномерное снижение высоты тел позвонков), диспластических изменений тазобедренного сустава (укорочение подвздошных костей, дисплазии вертлужной впадины и головки бедренной кости) [33]. Проведенные исследования по снижению минеральной плотности костной ткани и частоте переломов имеют противоречивый характер. У пациентов старше 18 лет минеральная плотность костной ткани была в пределах возрастной нормы или отмечалось ее снижение с увеличением частоты переломов в обоих случаях. У детей с синдромом Элерса – Данло в период раннего детства отсутствует повышенный риск развития переломов, в том время как дети старшего возраста имеют высокие риски. Также отмечено отсутствие влияния данного заболевания на заживление переломов [32, 34].

Диагностика синдрома Элерса – Данло основывается на данных клинического обследования, изучении семейного анамнеза, проведении молекулярно-генетического исследования для секвенирования дефектного гена. Этиотропное и патогенетическое лечение СЭД на сегодняшний день не разработано. Для устранения болевого синдрома могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды [35]. Для укрепления опорно-двигательного аппарата применяются витамины, минеральные комплексы, метаболические и антирезорбтивные препараты. Из немедикаментозных методов лечения рекомендуются лечебная физическая культура, массаж, физиотерапевтическое лечение и ортопедическая реабилитация.

## СИНДРОМ МАРФАНА

Синдром Марфана (СМ) – генетическое заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся изменениями со стороны сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, зрительной и других систем [36]. Распространенность СМ в популяции составляет примерно 1:5000 [37]. В основе данного заболевания лежат дефекты в гене *FBN1* (на сегодняшний день зарегистрировано 3 077 мутаций), отвечающем за синтез фибриллина, – структурного белка межклеточного матрикса, придающего эластичность и сократимость соединительной ткани [38]. Данные дефекты приводят к нарушению формирования волокнистых структур, потере прочности и упругости соединительной ткани. В большей степени подвергаются изменениям стенки сосудов эластического типа и связочный аппарат (аорта и цинновья связка, где содержится наибольшее количество фибриллина, что приводит к развитию аневризм, диссекции аорты и подвывиху хрусталика). Клинические проявления данного заболевания затрагивают различные системы и могут проявляться с возрастом, отсутствуя при рождении.

Для пациентов с синдромом Марфана характерны такие изменения скелета, как долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, протрузия вертлужной впадины, тяжелое плоскостопие и дуральная эктазия [39].



Для оценки доли хондростеномелии определяют отношение верхнего сегмента туловища к нижнему (уменьшение показателя до 0,85) и размах разведенных рук относительно роста пациента (до 1,05). Сочетание симптомов «запястья» и «большого пальца» характерны для арахнодактилии, и их определение возможно в раннем возрасте. При симптоме «запястья» происходит наложение друг на друга терминальных фаланг большого пальца и мизинца при обхвате запястья. Положительный симптом «большого пальца» устанавливается при укладывании большого пальца поперек ладони и выходе ногтевой фаланги за ульнарный край ладони [40]. Сколиотическая деформация позвоночника (более 20°) развивается у пациентов с синдромом Марфана в детском возрасте и отличается выраженной ригидностью. Возможно развитие двояковогнутой деформации тел позвонков, истончение костных стенок тел позвонков (вследствие дуральной эктазии).

Результаты исследований взаимосвязи синдрома Марфана и минеральной плотности костной ткани достаточно противоречивы, что, вероятно, связано с различиями в методиках исследований и сравнении лишь 1 показателя (z-критерий) у пациентов. В 2020 г. учеными из Италии было проведено исследование частоты переломов у детей с СМ и сравнение с распространенностью переломов в общей популяции у детей из того же географического региона. Частота переломов у детей с СМ составила 29,3/1000 в год, у детей без СМ – 15,8/1000 в год. Несмотря на очевидное увеличение частоты переломов среди детей с СМ, им не удалось продемонстрировать какую-либо корреляцию между низкой МПК и риском переломов [41, 42].

На сегодняшний день этиотропное лечение не разработано. Для стимуляции коллагенообразования возможно применение витаминно-минеральных комплексов, L-карнитина, препаратов мукополисахаридной природы (хондроитин-сульфат, глюкозамин-стимулятор биосинтеза протеогликанов). При патологии сердечно-сосудистой системы рекомендуются β-адреноблокаторы (увеличивают эластичность и снижают резистентность и риск расслоения аорты), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II (препятствуют апоптозу гладкомышечных клеток сосудов). В трех крупных исследованиях сравнивали добавление блокатора рецепторов ангиотензина II к базовой терапии, которая включала β-адреноблокаторы у 50–86% пациентов: в двух исследованиях это приводило к снижению скорости роста аорты в течение 5-летнего наблюдения, одно исследование не продемонстрировало различий [43]. В ретроспективном анализе клинических исследований применения блокаторов кальциевых каналов у пациентов с СМ чаще наблюдалось острое расслоение аорты и хирургическое вмешательство на аорте в сравнении с терапией β-адреноблокаторами [44].

## ЮВЕНИЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Ювенильный остеопороз – заболевание скелета, характеризующееся нарушением костного метаболизма и микроархитектоники, снижением костной массы и частыми переломами, развивающееся у детей до 18 лет.

Данное заболевание является достаточно редким, в литературе зарегистрировано всего около 100 случаев [45]. Этиология ювенильного остеопороза в настоящее время недостаточно изучена, но известны факторы риска, которые оказывают негативное влияние на состояние костной ткани: генетические (величина пиковой костной массы, пол, этническая принадлежность, активность факторов роста и мн. др.), гормональные (позднее начало менструаций у девушек, периоды аменореи), образ жизни (курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, дефицит витаминов и т. д.) [46].

Клинические проявления ювенильного остеопороза могут обнаруживаться не сразу, т. к. первые жалобы достаточно неспецифичны – слабость, быстрая утомляемость, боли в поясничном отделе позвоночника. Характерна кифосколиотическая деформация позвоночника, возникновение частых переломов при минимальной нагрузке, деформации при неправильном сращении переломов, нарушения походки, боли в крупных суставах, изменения зубной эмали (врожденная олигодонтия, атипичная морфология корневой системы) [47]. Наиболее типичными переломами являются компрессионные переломы тел позвонков, шейки бедренной кости, области вертелов бедренной кости, дистального отдела лучевой кости, проксимального отдела лучевой кости [48].

Для диагностики ювенильного остеопороза необходимо исключить другие заболевания, вызывающие нарушение костного метаболизма (моногенные заболевания соединительной ткани, эндокринные, инфекционные патологии и др.). Лечение ювенильного остеопороза направлено на увеличение минеральной плотности костной ткани и предотвращение развития переломов. Для этого применяются поливитамины, витамин D, препараты кальция, бисфосфонаты (этидроновая, памидроновая кислоты, соматотропный гормон и моноклональные антитела (Деносумаб) [49].

## ГИПОФОСФАТАЗИЯ

Гипофосфатазия – наследственное заболевание, возникает в результате мутаций в гене *ALPL* (щелочная фосфатаза) и характеризуется дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ), что приводит к снижению минеральной плотности костей, полной или частичной потере зубов и деформации скелета. Данное заболевание может проявиться внутриутробно (наиболее тяжелые формы) или дебютировать в детском или взрослом возрасте. Распространенность гипофосфатазии в России составляет 1:100000 населения [50]. В мире распространенность колеблется от 1:100000 в Канаде до 1:300000 в Европе [51]. Заболевание наследуется чаще по аутосомно-рецессивному типу и реже как аутосомно-доминантный признак. Ген *ALPL* имеет высокую аллельную гетерогенность и более 400 различных мутаций [52]. Он выступает в роли эктофермента, регулирующего процессы минерализации: гидролиз неорганического пирофосфата (PPi) для минерализации пластинок роста и образования бесклеточного цемента остеобластами и хондроцитами.

В результате мутации данного гена происходит нарушение минерализации костного матрикса с развитием рахита и остеомалии. Фенотипические проявления мутаций в гене *ALPL* варьируют от спонтанных переломов и ранней потери зубов до полного отсутствия минерализации костной ткани с летальным исходом [53]. У детей могут наблюдаться рахитические деформации, снижение минеральной плотности скелета, воронкообразная деформация грудной клетки (предрасполагает к развитию рестриктивных заболеваний легких), частые переломы длинных трубчатых костей с медленным заживлением, очаговый остеосклероз. В подростковом периоде наблюдается относительное улучшение показателей костной ткани из-за слияния пластин роста и меньшей потребности в функции ЩФ [54, 55]. У взрослых превалирует болевой синдром в костях и суставах с рецидивирующими переломами. Минеральная плотность снижается или может быть парадоксально повышена (с высоким риском перелома) [56, 57]. Потенциальным объяснением увеличения МПКТ может быть компенсаторное аппозиционное образование кости (формирование остеобластами костного матрикса на предсуществующей грубоволокнистой или пластинчатой кости) и кальцификация соседних структур мягких тканей и связок [57].

Специфические методы диагностики гипофосфатазии включают в себя: снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в биохимическом анализе крови; увеличение уровня кальция и фосфата в сыворотке; повышение уровня субстратов ТНЩФ (пиридоксаль-5-фосфат в крови и фосфотаноламин в моче); обнаружение мутации в гене *ALPL* (анализ гена методом прямого секвенирования); рентгенографию костей скелета (расширение метафизов, неравномерность оссификации, участки просветления ткани, истончение костной ткани); двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (для оценки дефицита минеральной плотности кости) и ультразвуковое исследование почек (для диагностики нефрокальциноза). Основным методом лечения является патогенетическая терапия препаратом асфатаза альфа – человеческий рекомбинантный тканеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. Препарат рассчитывается по весу пациента и вводится подкожно 3 раза в неделю. Пациентам с гипофосфатазией противопоказаны бисфосфонаты, т. к. они являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата и ухудшают течение заболевания [53, 58].

## ОСТЕОПЕТРОЗ

Остеопетроз – группа наследственных заболеваний скелета, характеризующихся повышением плотности костной ткани вследствие нарушения резорбтивных процессов. По механизму наследования выделяют 2 формы: аутосомно-рецессивный, или злокачественный детский остеопетроз (АРО), и аутосомно-доминантный остеопетроз, или синдром Альберс-Шенберга (АДО). Распространенность АРО составляет 1:250000 населения, АДО – 1:20000 населения в мире [59]. В результате формирования генетического дефекта происходит нарушение дифференцировки и активности остеокластов (многоядерных клеток,

образующихся из стволовых клеток костного мозга). АДО вызывается мутацией гена хлорспецифического ионного канала *CLCN7*. При аутосомно-рецессивном остеопетрозе дефект может обнаруживаться в генах: *TCIRG1* (дефект  $\alpha$ 1-субъединицы АТФазы – классический тип); *OSTM1* (дефект остеопетроз-ассоциированного трансмембранного протеина – нейропатический тип); карбоангидразы II типа КА-II (почечный тубулярный ацидоз); *SNX10* (сортирующий нексин 10); *PLEKHM1* (дефект домена гомологии плекстрина, содержащий семейство M); *TNFRSF11A*, *RANKL* (дефект активатора рецептора для лиганда ядерного фактора  $\kappa$ B); *CalDAG-GEF1* (дефект, регулируемый кальцием и диацилглицерином фактора обмена гуаниновых нуклеотидов 1). Наряду с этим, встречается и сцепленный с полом тип, обусловленный дефектом гена киназы ингибитора активатора гена легкого полипептида – *IBKG* (NEMO), который связан с лимфаденой, ангиодермической эктодермальной дисплазией и иммунодефицитом (синдром OLEDAID) [60, 61]. Данные мутации приводят к нарушению продукции специфических ферментов и соляной кислоты, которые необходимы для разрушения органического матрикса и минеральной части кости.

Клинические проявления зависят от формы заболевания и могут варьировать от бессимптомных до приводящих к летальному исходу. Аутосомно-рецессивный остеопетроз развивается внутриутробно или после рождения и характеризуется низким ростом пациента, макроцефалией с развитием стеноза хоан и гидроцефалией, сдавлением черепных нервов (развитие слепоты, потеря слуха, паралич лицевого нерва), одонтопатией, гипокальциемией (тетанические приступы, гиперпаратиреоз), панцитопенией и гепатоспленомегалией. Аутосомно-доминантный остеопетроз чаще возникает в подростковом возрасте и характеризуется более легким течением (частые переломы костей, кифосколиотическая деформация позвоночника, развитие остеоартрита и остеомиелита, сдавление черепно-мозговых нервов и умеренно выраженные гематологические нарушения) [62]. Основным методом лечения остеопетроза является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для улучшения ремоделирования костной ткани, коррекции панцитопении и экстрамедуллярного гемопоэза. Данный метод не рекомендуется для лечения заболевания, вызванного мутацией в гене *TNFSF11*, а также при поражениях центральной нервной системы в связи с тяжестью заболевания и повышенной частотой побочных эффектов, возникающих у пациентов, перенесших ТГСК при обычном кондиционировании. Недавно появились новые подходы к лечению данных пациентов, основанные на использовании кондиционирования минимальной интенсивности или кондиционирования на основе химиотерапии. Однако проблемы безопасности по-прежнему препятствуют их клиническому использованию [63].

## ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ДИАФИЗАРНАЯ ДИСПАЗИЯ

Прогрессирующая диафизарная дисплазия (болезнь Камурати – Энгельмана) – редкое генетическое заболевание скелета, характеризующееся гиперостозом

(патологическим увеличением неизмененной костной ткани) длинных трубчатых костей. На сегодняшний день в литературе описано более 300 случаев во всем мире [64]. Дефект гена *TGFB1* приводит к нарушению синтеза белка трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGF-β-1*), который отвечает за рост и пролиферацию клеток. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью. Нарушение внутримембранной оссификации приводит к двустороннему симметричному гиперостозу диафизов длинных трубчатых костей, сужению костномозгового канала, увеличению диаметра диафиза при сохранении эпифизов и метафизов [65]. Клинические проявления проявляются не сразу после рождения и медленно прогрессируют в течение жизни пациента. В детском возрасте может наблюдаться задержка физического развития, мышечная гипотония, быстрая утомляемость и боли в костях (очаговый характер). С возрастом гиперостоз становится генерализованным, возможны деформации позвоночника (патологический кифоз или лордоз, сколиоз), низкая масса тела, контрактуры крупных суставов, нарушение походки, нарушение слуха и зрения (отслойка сетчатки).

На сегодняшний день этиологическое лечение не разработано. В качестве патогенетической терапии применяются глюкокортикостероиды (ГКС) для снижения плотности костной ткани за счет уменьшения пролиферации, дифференциации и костеобразования остеобластов, а также способствования пролиферации и дифференцировке предшественников остеокластов. Результаты использования бисфосфонатов противоречивы: в некоторых исследованиях выявлено усиление болевого синдрома в костях, а в других – уменьшение. В некоторых исследованиях были получены положительные результаты при лечении препаратом противоопухолевого фактора некроза-альфа (TNFα) инфликсимабом, что может быть рассмотрено в качестве альтернативы ГКС у пациентов с ограниченным ответом на стероиды или выраженными побочными явлениями [66].

● **Таблица.** Классификация мукополисахаридозов

● **Table.** Classification of mucopolysaccharidoses

Тип	Ген	Фермент	Тип наследования
I	<i>IDUA</i> (4p16.3)	альфа-L-идурунидаза	аутосомно-рецессивный
II	<i>IDS</i> (Xq28)	идурунат-2-сульфатаза	X-сцепленный рецессивный
III A	<i>SGSH</i> (17q25.3)	гепаран N-сульфатаза	аутосомно-рецессивный
III B	<i>NAGLU</i> (17q21)	α N-ацетилглюкозаминидаза	аутосомно-рецессивный
III C	<i>HGSNAT</i> (8p11.1)	ацетил-KoA α-глюкозаминида ацетилтрансфераза	аутосомно-рецессивный
III D	<i>GNS</i> (12q14)	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	аутосомно-рецессивный
IV A	<i>GALNS</i>	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат сульфатаза	аутосомно-рецессивный
IV B	<i>GLB1</i>	β-галактозидаза	аутосомно-рецессивный
VI	<i>ARSB</i> (5q11-q13)	арилсульфатаза B	аутосомно-рецессивный
VII	<i>GUSB</i> (7q21.11)	β-глюкуронидаза	аутосомно-рецессивный
IX	<i>HYAL</i> (3p21.3)	гиалуронидаза	аутосомно-рецессивный

## МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных заболеваний обмена веществ, характеризующаяся нарушением функций лизосомальных ферментов с накоплением гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях. Выделяют 11 типов мукополисахаридозов, имеющих определенный ферментный дефект, различных по тяжести клинических проявлений и методам лечения. Распространенность каждого типа варьирует в зависимости от региона и этнического происхождения и составляет 1 случай на 20000–100000 населения [67].

В костно-суставной системе происходит нарушение процессов энхондральной оссификации (преобразование дезинтегрируемого хряща в губчатую костную ткань остеобластами), что приводит к замедлению скорости роста скелета, развитию деформаций грудной клетки, конечностей и позвоночника, снижению минеральной плотности костной ткани с развитием остеопении и остеопороза, контрактурам и анкилозам суставов без предшествующего артрита, одонтопатии, гипермобильности суставов, множественному дизостозу. Преобразование хрящевой ткани в костную является результатом координирования нескольких процессов: созревания хондроцитов, резорбции хряща, ангиогенеза и остеогенеза. При МПС наблюдается задержка формирования первичного и вторичного центров окостенения, нарушение резорбции хрящевой ткани (сниженная экспрессия тартрат-специфической кислот фосфатазы и матричных металлопротеиназ), снижение секреции факторов роста фибробластов [68].

В настоящее время заместительная ферментативная терапия применяется при терапии МПС I, II и IV типов (ларонидаза – комбинантная форма человеческой альфа-L-идурунидазы; идурсульфатаза и идурсульфатаза-бета-очищенные формы фермента идуронат-2-сульфатазы). Данные препараты являются очищенными формами естественных лизосомных ферментов, их действие обусловлено связыванием с рецепторами на поверхности клетки,

последующим проникновением фермента внутрь клетки и катаболизмом накопленных в лизосомах ГАГ. Препараты назначаются в течение всей жизни, один раз в неделю в виде внутривенной инфузии. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – еще один потенциальный метод лечения МПС, однако не рекомендуется в клинической практике из-за высокого риска и отсутствия доказательной эффективности, за исключением сохранения когнитивных функций и увеличения выживаемости у молодых пациентов с тяжелым МПС I [69, 70].

## АХОНДРОПАЗИЯ

Ахондроплазия (врожденная хондродистрофия, или болезнь Парро – Мари) – наследственное заболевание, которое характеризуется нарушением процессов энхондрального окостенения и проявляется укорочением конечностей, низким ростом (карликовостью) и деформацией костей скелета. Распространенность составляет 1 случай на 25 000 населения [71]. В 80% случаев заболевание имеет спорадический характер, в 20% – передается генетически, аутосомно-доминантным типом наследования. Ахондроплазия вызывается мутацией гена *Gly380Arg*, который кодирует рецепторы фактора роста фибробластов 3 (*FGFR3*) и замедляет пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке.

Клинические признаки ахондроплазии появляются сразу после рождения и прогрессируют по мере взросления пациента: макроцефалия, гипоплазия средней трети лица; маленький рост; короткие конечности (равномерное укорочение преимущественно за счет проксимальных отделов); деформация позвоночника и грудной клетки; деформация кистей (широкие ладони, короткие пальцы практически одинаковой длины); гипермобильность крупных суставов; мышечная гипотония. В дальнейшем происходит уплощение костной ткани, деформация, появляется бугристость костей [72].

Применяется лечение с применением гормона роста. Восоритид – рекомбинантный натрийуретический пептид С-типа, имеющий больший период полужизни, чем эндогенный, что обеспечивает ему стойкую фармакологическую активность [73]. На сегодняшний день ведутся разработки патогенетической терапии ахондроплазии: ТА-46 – рекомбинантный препарат, препятствующий связыванию фактора роста фибробластов с дефектным *FGFR3*; Vofatamab (B-701) – моноклональное антитело IgG1, специфичное для *FGFR3*; Инфигратиниб (BGJ398) – ингибитор тирозинкиназы, блокирует *FGFR1-3* (имеет более избирательное действие) [74].

## МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭКЗОСТОЗНАЯ ХОНДРОДИСПАЗИЯ

Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД) – наследственное заболевание скелета, характеризующееся образованием множественных хрящевых экзостозов в зонах роста костей [75]. Распространенность заболевания составляет от 1:50000 до 1:100000 населения во всем

мире [76]. Распространенность МЭХД в России колеблется от 0,58 до 4,7 случая на 100 000 населения в зависимости от региона и этнической принадлежности [75, 77].

В большинстве случаев основой данного заболевания является мутация в генах *EXT1* (экзостозин-1), *EXT2* (экзостозин-2) и *EXT3* (экзостозин-3), кодирующих трансмембранные гликопротеины (белки, участвующие в адгезии и полимеризации цепей гепарансульфата на протеогликанах), отвечающих за рост и дифференцировку хондроцитов [78]. Наследование мутации происходит по аутосомно-доминантному типу. В результате аномальной пролиферации хондроцитов в пластинке роста происходит формирование хрящевого нароста с явлениями энхондрального окостенения [79]. Наиболее часто поражению подвержены метафизы длинных трубчатых костей, реже плоские кости, ребра и позвоночник. В нескольких исследованиях была выявлена корреляция мутации генов со степенью выраженности клинической симптоматики: у пациентов с мутацией гена *EXT1* наблюдалось наиболее тяжелое течение заболевания, большее количество экзостозов и перенесенных в последующем оперативных вмешательств, а также наибольший риск злокачественной трансформации, чем у носителей мутации гена *EXT2* [80, 81].

Клинические проявления МЭХД зависят от размеров и количества экзостозов у пациентов. Заболевание может протекать бессимптомно, и случайно обнаруживается при рентгенологическом обследовании, или иметь яркую клинику (особенно у пациентов с семейным анамнезом). Избыточные разрастания хрящевой ткани приводят к последующим деформациям костей и суставов, хроническому болевому синдрому, сдавлению сосудов и нервов [82]. Одним из серьезных осложнений экзостозной хондродисплазии является злокачественная трансформация в хондросаркому или остеосаркому (около 2% пациентов) [83]. Также серьезными осложнениями являются: пневмоторакс, гемоторакс, разрыв диафрагмы, сдавление коронарных артерий (экзостозы грудной клетки); компрессионные синдромы верхней апертуры грудной клетки, дисфагия (шейные экзостозы) [84].

Диагностика МЭХД основана на визуализирующих методах исследования – рентгенография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Возможно применение позитронной эмиссионной томографии, однако данный метод обследования проводится редко в виду низкой доступности и высокой стоимости.

Современные методы лечения экзостозной хондродисплазии основаны на хирургическом удалении экзостозов. В случае бессимптомного течения терапия не проводится в виду отсутствия медикаментозных методов лечения. В 2018 г. были проведены исследования многообещающего потенциального препарата паловаротена, блокирующего хондрогенез и развитие хряща на уровне ретиноидного сигнального пути. Однако исследование было прекращено в октябре 2020 г. из-за сообщений о раннем закрытии пластинки роста у детей, получавших данный препарат в другом клиническом исследовании. Результаты лечения на сегодняшний день не опубликованы [85, 86].



## РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ СКЕЛЕТА

При исследовании 64 пациентов с малотравматическими переломами в анамнезе и клиническим диагнозом «Несовершенный остеогенез» у шести пациентов мы выявили мутации в гетерозиготном состоянии в генах *CLCN7*, *ALOX12B*, *PLEKHM1*, *ERCC4*, *ARSB*, *PTH1R*, которые связаны с другими заболеваниями соединительной ткани и костей. У всех пациентов были низкотравматические переломы. У пациентов с мутациями с.141+4A>G в гене *CLCN7* и с.2902-9C>T в гене *PLEKHM1* наблюдались множественные переломы, а также нейросенсорная тугоухость, близорукость, артропатии и поражения связочного аппарата. У пациента с мутацией с.526G>A в гене *ALOX12B*, помимо переломов, наблюдалась кератинизация кожи и врожденный гидронефроз. У носителя мутации с.2395C>T в гене *ERCC4*, ассоциированной с развитием анемии Фанкони, не было выраженных клинических проявлений, что, скорее всего, связано с юным возрастом пациентки (на момент обследования ей было 5 лет). У пациента с мутацией с.342C>A в гене *PTH1R* наблюдались множественные проявления поражения соединительной ткани, такие как разрыв связок коленного сустава, врожденные пороки клапанов сердца, остеопороз и сколиоз, что в целом характерно для хондродисплазии. У пациента с мутацией с.454C>T в гене *ARSB*,

характерной для мукополисахаридоза VI типа, наблюдался остеопороз и множественные переломы периферических костей. В настоящее время эти мутации не признаны ответственными за развитие НО, но при этом ухудшают качество костной ткани и вызывают переломы – вторичные проявления основного заболевания [87].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные заболевания человека со скелетной патологией обладают выраженным генетическим и фенотипическим полиморфизмом, схожестью клинических проявлений, имеют сложную молекулярную этиологию и низкую частоту распространенности в популяции. Своевременная постановка точного диагноза позволяет определить правильную тактику ведения пациентов, улучшить качество жизни и снизить процент инвалидизации населения. Именно поэтому дифференциальная диагностика данных заболеваний требует тщательного медицинского обследования, генетического консультирования пациента и его ближайших родственников, применения широкого спектра лабораторно-инструментальных методов диагностики, а также молекулярно-генетического анализа.



Поступила / Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2024

Принята в печать / Accepted 27.03.2024

## Список литературы / References

- Nandiraju D, Ahmed I. Human skeletal physiology and factors affecting its modeling and remodeling. *Fertil Steril*. 2019;112(5):775–781. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.10.005>.
- Дыдыкина ИС, Дыдыкина ПС, Наумов АВ. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее. *ПМЖ*. 2015;(7):388. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot\\_znaniy\\_o\\_strukture\\_kostnoy\\_tkani\\_k\\_vyboru\\_sredstv\\_vliyaniya\\_na\\_nee/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniy_o_strukture_kostnoy_tkani_k_vyboru_sredstv_vliyaniya_na_nee/).
- Dydykina IS, Dydykina PS, Naumov AV. From knowledge about the structure of bone tissue to the choice of means of influencing it. *RMJ*. 2015;(7):388. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot\\_znaniy\\_o\\_strukture\\_kostnoy\\_tkani\\_k\\_vyboru\\_sredstv\\_vliyaniya\\_na\\_nee/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniy_o_strukture_kostnoy_tkani_k_vyboru_sredstv_vliyaniya_na_nee/).
- Gong Y, Yang J, Li X, Zhou C, Chen Y, Wang Z et al. A systematic dissection of human primary osteoblasts in vivo at single-cell resolution. *Aging*. 2021;13(16):20629–20650. <https://doi.org/10.18632/aging.203452>.
- Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:421746. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>.
- Feng X, McDonald JM. Disorders of Bone Remodeling. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:121–145. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130203>.
- Lin X, Patil S, Gao YG, Qian A. The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration. *Front Pharmacol*. 2020;11:757. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130203>.
- Hannan FM, Newey PJ, Whyte MP, Thakker RV. Genetic approaches to metabolic bone diseases. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1147–1160. <https://doi.org/10.1111/bcp.13803>.
- Костик ММ, Калашникова ОВ, Галустян АН, Шепелягина ЛА, Ларионова ВИ. Диагностика и лечение несовершенного остеогенеза. *Лечение и профилактика*. 2011;(1):65–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pnrmqpx>.
- Kostik MM, Kalashnikova OV, Galustyan AN, Shcheplyagina LA, Larionova VI. Diagnosis and treatment of osteogenesis imperfecta. *Disease Treatment and Prevention*. 2011;(1):65–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pnrmqpx>.
- Игнатович ОН, Намазова-Баранова ЛС, Маргиева ТВ, Яхьяева ГТ, Журкова НВ, Савостьянов КВ и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):224–232.
- Ignatovich ON, Namazova-Baranova LS, Margieva TV, Yakhyayeva GT, Zhurkova NV, Savostyanov KV et al. Osteogenesis Imperfecta: Diagnostic Feature. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):224–232. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1902>.
- Besio R, Chow C, Tonelli F, Marini JC, Forlino A. Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes. *FEBS J*. 2019;286(15):3033–3056. <https://doi.org/10.1111/febs.14963>.
- Reich A, Bae AS, Barnes AM, Cabral WA, Hinek A, Stimec J et al. Type V OI Primary Osteoblasts Display Increased Mineralization Despite Decreased COL1A1 Expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):25–32. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3082>.
- Bronicki LM, Stevenson RE, Spranger JW. Beyond osteogenesis imperfecta: Causes of fractures during infancy and childhood. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(4):314–327. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31466>.
- Надыршина ДД, Зарипова АР, Тюрин АВ, Ахметова ВЛ, Хусаинова РИ. Молекулярная диагностика наследственных заболеваний соединительной ткани. *Медицинская генетика*. 2022;21(10):23–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.10.23-27>.
- Nadyrshina DD, Zaripova AR, Tyurin AV, Akhmetova VL, Khusainova RI. Molecular diagnostics of hereditary connective tissue diseases. *Medical Genetics*. 2022;21(10):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.10.23-27>.
- Johnson ML. How rare bone diseases have informed our knowledge of complex diseases. *Bonekey Rep*. 2016;5:839. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.69>.
- Nijhuis WH, Eastwood DM, Allgrove J, Hvid I, Weinans HH, Bank RA et al. Current concepts in osteogenesis imperfecta: Bone structure, biomechanics and medical management. *J Child Orthop*. 2019;13(1):1–11. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.13.180190>.
- Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. *Bone*. 2017;102:40–49. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.02.004>.
- Бурцев МЕ, Фролов АВ, Логинов АН, Ильин ДО, Королев АВ. Современный подход к диагностике и лечению детей с несовершенным остеогенезом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2019;7(2):87–102. <https://doi.org/10.17816/PTORS7287-102>.
- Burtsev ME, Frolov AV, Logvinov AN, Ilyin DO, Korolev AV. Current approach to diagnosis and treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2019;7(2):87–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PTORS7287-102>.

18. Sporer P, Korbel M, Kucera T. Challenges of total knee arthroplasty in osteogenesis imperfecta: case report and literature review. *J Int Med Res.* 2022;50(5):030006052210973. <https://doi.org/10.1177/03000605221097369>.
19. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016;387(10028):1657–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X).
20. Panzaru MC, Florea A, Caba L, Gorduza EV. Classification of osteogenesis imperfecta: Importance for prophylaxis and genetic counseling. *World J Clin Cases.* 2023;11(12):2604–2620. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i12.2604>.
21. Merkuryeva E, Markova T, Tyurin A, Valeeva D, Kenis V, Sumina M et al. Clinical and Genetic Characteristics of Calvarial Doughnut Lesions with Bone Fragility in Three Families with a Recurrent SGM52 Gene Variant. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8021. <https://doi.org/10.3390/ijms24098021>.
22. Tyurin A, Merkuryeva E, Zaripova A, Markova T, Nagornova T, Dantsev I 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. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102363>.
23. Shapiro JR, Sponseller PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(6):709–716. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328332c68f>.
24. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, Gram J, Hermann AP, Langdahl B et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(1):125–134. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2920>.
25. Varga P, Willie BM, Stephan C, Kozloff KM, Zysset PK. Finite element analysis of bone strength in osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2020;133:115250. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115250>.
26. Валева ДИ, Тюрин АВ. Исследование состояния костной ткани у лиц с несовершенным остеогенезом молодого возраста. *Остеопороз и остеопатия.* 2022;25(3):27–28. <https://doi.org/10.14341/osteo12992>.
27. Valeeva DI, Tyurin AV. Study of the state of bone tissue in young people with osteogenesis imperfecta. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2022;25(3):27–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12992>.
28. Ominsky MS, Niu Q, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-Level Mechanisms Responsible for the Increase in Bone Formation and Bone Volume by Sclerostin Antibody. *J Bone Miner Res.* 2014;29(6):1424–1430. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2152>.
29. Ralston SH, Gaston MS. Management of Osteogenesis Imperfecta. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00924>.
30. Арсентьев ВГ, Кадурина ТИ, Аббакумова ЛН. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса – Данло. *Педиатр.* 2018;9(1):118–125. Режим доступа: <https://pediatr.gpmu.org/2018/>.
31. Arsentev VG, Kadurina TI, Abbakumova LN. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2018;9(1):118–125. (In Russ.) Available at: <https://pediatr.gpmu.org/2018/>.
32. Николаева ЕА, Семьякина АН. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса – Данло: трудности идентификации типов заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(1):22–30. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30>.
33. Nikolaeva EA, Semyachkina AN. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers-Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(1):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30>.
34. Надыршина ДД, Тюрин АВ, Хуснутдинова ЭК, Хусаинова РИ. Клинико-генетические параллели классификации и диагностики синдрома Элерса – Данло. *Медицинская генетика.* 2021;20(6):14–26. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.06.14-26>.
35. Nadyrshina DD, Tyurin AV, Khusnutdinova EK, Khusainova RI. Clinical and genetic parallels of classification and diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome. *Medical Genetics.* 2021;20(6):14–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.06.14-26>.
36. Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavalley M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn.* 2021;250(3):318–344. <https://doi.org/10.1002/dvdy.220>.
37. Трисветова ЕЛ. Клинические признаки синдрома Элерса – Данло и элерсopodobного фенотипа. *Медицинские новости.* 2018;4(5):58–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-priznaki-sindroma-eltersa-danlo-i-eltersopodobnogo-fenotipa/viewer>.
38. Trisvetova EL. Clinical signs of Ehlers – Danlos syndrome and Ehlers-like phenotype. *Meditsinskie Novosti.* 2018;4(5):58–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-priznaki-sindroma-eltersa-danlo-i-eltersopodobnogo-fenotipa/viewer>.
39. Eller-Vainicher C, Bassotti A, Imeraj A, Cairali E, Ulivieri FM, Cortini F et al. Bone involvement in adult patients affected with Ehlers-Danlos syndrome. *Osteoporos Int.* 2016;27(8):2525–2531. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3562-2>.
40. Zhou Z, Rewari A, Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers – Danlos syndrome. *Medicine.* 2018;97(45):13115. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013115>.
41. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:185–206. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8).
42. Ramirez F, Caescu C, Wondimu E, Galatioto J. Marfan syndrome: A connective tissue disease at the crossroads of mechanotransduction, TGFβ signaling and cell stemness. *Matrix Biology.* 2018;71–72:82–89. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.07.004>.
43. Du Q, Zhang D, Zhuang Y, Xia Q, Wen T, Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *Int J Med Sci.* 2021;18(13):2752–2766. <https://doi.org/10.7150/ijms.60685>.
44. De Maio F, Fichera A, De Luna V, Mancini F, Caterini R. Orthopaedic Aspects of Marfan Syndrome: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of Rare Diseases. *Adv Orthop.* 2016;2016:8275391. <https://doi.org/10.1155/2016/8275391>.
45. Викторова ИА, Иванова ДС, Коншу НВ, Гришечкина ИА. Скелетопатии при синдроме Марфана. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(1):17–20. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12005>.
46. Viktorova IA, Ivanova DS, Konshu NV, Grishchikina IA. Musculoskeletal pathology in patient with marfan syndrome. *Medical News of North Caucasus.* 2017;12(1):17–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12005>.
47. Pollock L, Ridout A, Teh J, Nnadi C, Stavrouliadis D, Pitcher A et al. The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(11):81. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01045-3>.
48. Trifirò G, Mora S, Marelli S, Luzi L, Pini A. Increased fracture rate in children and adolescents with Marfan syndrome. *Bone.* 2020;135:115333. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115333>.
49. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):64. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7>.
50. Deleuw V, De Clercq A, De Backer J, Sips P. An Overview of Investigational and Experimental Drug Treatment Strategies for Marfan Syndrome. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:755–799. <https://doi.org/10.2147/JEP.S265271>.
51. Imerci A, Canbek U, Haghari S, Süre L, Kocak M. Idiopathic juvenile osteoporosis: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2015;9:127–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.02.043>.
52. Кочеткова ЕА, Бубнов ОЮ, Васильева ТГ. Ювенильный остеопороз: миф или реальность? *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2005;(1):5–9. Режим доступа: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/1810>.
53. Kochetkova EA, Bubnov OYu, Vasilyeva TG. Juvenile osteoporosis: myth or reality? *Pacific Medical Journal.* 2005;(1):5–9. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/1810>.
54. Tan LO, Lim SY, Vasanwala RF. Primary osteoporosis in children. *BMI Case Rep.* 2017;2017: bcr2017220700. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220700>.
55. Таранушенко ТЕ, Киселева НГ. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение. *Медицинский совет.* 2020;(10):164–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-164-171>.
56. Taranushenko TE, Kiseleva NG. Osteoporosis in childhood: features of skeletal mineralization in children, prevention and treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(10):164–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-164-171>.
57. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years' experience with denosumab for children with Osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0145-1>.
58. Гуркина ЕЮ, Воинова ВЮ, Кузнецова ЛМ, Соснина ИБ, Витебская АВ, Костик ММ и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *ПМЖ.* 2021;(2):42–48. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipofosfataziya\\_Obzor\\_klinicheskikh\\_sluchaev\\_opublikovannyh\\_v\\_RF](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipofosfataziya_Obzor_klinicheskikh_sluchaev_opublikovannyh_v_RF).
59. Gurkina EYu, Voinova VYu, Kuzenkova LM, Sosnina IB, Vitebskaya AV, Kostik MM et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ.* 2021;(2):42–48. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipofosfataziya\\_Obzor\\_klinicheskikh\\_sluchaev\\_opublikovannyh\\_v\\_RF](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipofosfataziya_Obzor_klinicheskikh_sluchaev_opublikovannyh_v_RF).
60. Tournis S, Yavropoulou M, Polyzos S, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med.* 2021;10(23):5676. <https://doi.org/10.3390/jcm10235676>.
61. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC et al. Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone.* 2015;75:229–239. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.022>.
62. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, de Haro-Muñoz T, Contreras-Bolívar V et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4303. <https://doi.org/10.3390/ijms22094303>.

54. Tournis S, Yavropoulou M, Polyzos S, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676. <https://doi.org/10.3390/jcm10235676>.
55. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, Ericson KL, Zhang F. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone*. 2018;110:96–106. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.022>.
56. Schmidt T, Mussawry H, Rolvien T, Hawellek T, Hubert J, Rütther W et al. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2653–2662. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4087-z>.
57. Genest F, Claussen L, Rak D, Seefried L. Bone mineral density and fracture risk in adult patients with hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2021;32(2):377–385. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05612-9>.
58. Genest F, Seefried L. Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures in hypophosphatasia – not atypical at all. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1815–1825. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4552-3>.
59. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9):522–536. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.137>.
60. Белозерцева ЛВ, Шаднева СИ, Каткова МИ, Скатова ОВ, Пархоменко ЮВ, Калягин АН. Остеопетроз («мраморная» болезнь). *Современная ревматология*. 2014;1(1):23–26. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-23-26>.
61. Belozertseva LV, Shchadnaya SI, Katkova MI, Skatova OV, Parkhomenko YV, Kalyagin AN. Osteopetrosis (marble bone disease). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2014;1(1):23–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-23-26>.
62. Penna S, Capo V, Palagano E, Sobacchi C, Villa A. One Disease, Many Genes: Implications for the Treatment of Osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:85. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00085>.
63. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):5. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-5>.
64. Penna S, Villa A, Capo V. Autosomal recessive osteopetrosis: mechanisms and treatments. *Dis Model Mech*. 2021;14(5):dmm048940. <https://doi.org/10.1242/dmm.048940>.
65. Klemm P, Aykara I, Lange U. Camurati – Engelmann Disease: A Case-Based Review About an Ultrarare Bone Dysplasia. *Eur J Rheumatol*. 2023;10(1):34–38. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.21115>.
66. Boulet C, Madani H, Lenchik L, Vanhoenacker F, Amalath DS, de Mey J et al. Sclerosing bone dysplasias: genetic, clinical and radiology update of hereditary and non-hereditary disorders. *Br J Radiol*. 2016;89(1062):20150349. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150349>.
67. Moreira S, Cunha B, Jesus NP, Santos L. Pain improvement in Camurati-Engelmann disease after anti-TNF $\alpha$  therapy. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr-2017-221760. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221760>.
68. Celik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. 2021;11(2):273. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020273>.
69. Jiang Z, Byers S, Casal ML, Smith LJ. Failures of Endochondral Ossification in the Mucopolysaccharidoses. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(6):759–773. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00626-y>.
70. Fecarotta S, Gasperini S, Parenti G. New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. *Ital J Pediatr*. 2018;44(2):124. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0564-z>.
71. Вашакмадзе НД, Журкова НВ, Гордеева ОБ, Комарова ЕВ, Привалова ТЕ, Рыкунова АИ, Бабайкина МА. Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазы больных с мукополисахаридозом, тип II: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):618–623. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2371>.
72. Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Gordeeva OB, Komarova EV, Privalova TE, Rykunova AI, Babaykina MA. Enzyme Replacement Therapy with Idursulfase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II: Literature Review. *Current Pediatrics*. 2021;20(6S):618–623. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2371>.
73. McGraw SA, Henne JC, Nutter J, Larkin AA, Chen E. Treatment Goals for Achondroplasia: A Qualitative Study with Parents and Adults. *Adv Ther*. 2022;39(7):3378–3391. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02190-6>.
74. Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkvick H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clin Genet*. 2020;97(1):179–197. <https://doi.org/10.1111/cge.13542>.
75. Попков ДА, Нестерова ЮВ, Аранович АМ. Результаты исследования мнения родителей детей с ахондроплазией о роли возоритида в лечении заболевания. *Гений ортопедии*. 2021;27(4):487–492. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-487-492>.
76. Popkov DA, Nesterova JuV, Aranovich AM. The results of the survey among the parents of patients with achondroplasia on the role of vosoritide therapy. *Genij Ortopedii*. 2021;27(4):487–492. (In Russ.) <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-487-492>.
77. Högl W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170(5–6):104–111. <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00741-6>.
78. Яковлева АЕ, Петухова ДА, Голикова ПИ, Гуринова ЕЕ, Данилова АЛ, Сухомясова АЛ, Максимова НР. Случай множественной экзостозной хондродисплазии в якутской семье, обусловленной редкой мутацией в гене EXT2. *Медицинская генетика*. 2019;18(12):25–33. <https://doi.org/10.25557/1028-4427-2021-27-4-487-492>.
79. Yakovleva AE, Petukhova DA, Golikova PI, Gurinova EE, Danilova AL, Sukhomyasova AL, Maksimova NR. The case of multiple osteochondromas in Yakut family (Eastern Siberia, Russia) caused by rare mutation in the EXT2 gene. *Medical Genetics*. 2019;18(12):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.12.25-33>.
80. Chilvers R, Gallagher JA, Jeffery N, Bond AP. An unusual example of hereditary multiple exostoses: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):96. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-03967-6>.
81. Zinchenko RA, Elchinova GI, Baryshnikova NV, Polyakov AV, Ginter EK. Prevalences of hereditary diseases in various populations in Russia. *Genetica*. 2007;43(9):1246–1254. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17990523>.
82. Liu W, Shi X, Li Y, Qiao F, Wu Y. The identification of a novel frameshift insertion mutation in the EXT1 gene in a Chinese family with hereditary multiple exostoses. *Clin Case Rep*. 2022;10(9):e6298. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6298>.
83. D'Arienzo A, Andreani L, Sacchetti F, Colangeli S, Capanna R. Hereditary Multiple Exostoses: Current Insights. *Orthop Res Rev*. 2019;11:199–211. <https://doi.org/10.2147/ORR.S183979>.
84. Fei L, Ngho C, Porter DE. Chondrosarcoma transformation in hereditary multiple exostoses: A systematic review and clinical and cost-effectiveness of a proposed screening model. *J Bone Oncol*. 2018;13:114–122. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.09.011>.
85. Jäger M, Westhoff B, Portier S, Leube B, Hardt K, Royer-Pokora B et al. Clinical outcome and genotype in patients with hereditary multiple exostoses. *J Orthop Res*. 2007;25(12):1541–1551. <https://doi.org/10.1002/jor.20479>.
86. Darilek S, Wicklund C, Novy D, Scott A, Gambello M, Johnston D, Hecht J. Hereditary multiple exostosis and pain. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(3):369–376. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000150813.18673.ad>.
87. Jones KB, Pacifici M, Hilton MJ. Multiple hereditary exostoses (MHE): elucidating the pathogenesis of a rare skeletal disorder through interdisciplinary research. *Connect Tissue Res*. 2014;55(2):80–88. <https://doi.org/10.3109/03008207.2013.867957>.
88. Bukowska-Olech E, Trzebiatowska W, Czech W, Drzymała O, Frąk P, Klarowski F et al. Hereditary Multiple Exostoses-A Review of the Molecular Background, Diagnostics, and Potential Therapeutic Strategies. *Front Genet*. 2021;12:759129. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.759129>.
89. Pacifici M. Hereditary multiple exostoses: are there new plausible treatment strategies? *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018;6(6):385–391. <https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1483232>.
90. Inubushi T, Lemire I, Irie F, Yamaguchi Y. Palovarotene Inhibits Osteochondroma Formation in a Mouse Model of Multiple Hereditary Exostoses. *J Bone Miner Res*. 2018;33(4):658–666. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3341>.
91. 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;13(1):124. <https://doi.org/10.3390/genes13010124>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.И. Хусайнова, А.В. Тюрин,

Концепция и дизайн исследования – А.В. Тюрин

Написание текста – Д.И. Валеева, А.В. Тюрин

Сбор и обработка материала – Д.И. Валеева, Л.Н. Хусайнова

Обзор литературы – Д.И. Валеева, А.В. Тюрин

Анализ материала – Д.И. Валеева, А.В. Тюрин

Статистическая обработка – Д.И. Валеева, А.В. Тюрин  
 Редактирование – Р.И. Хусаинова, Л.Н. Хусаинова, А.В. Тюрин  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Р.И. Хусаинова, А.В. Тюрин

#### **Contribution of authors:**

Concept of the article – Rita I. Khusainova, Anton V. Tyurin,  
 Study concept and design – Anton V. Tyurin  
 Text development – Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin  
 Collection and processing of material – Diana I. Valeeva, Leonora N. Khusainova  
 Literature review – Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin  
 Material analysis – Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin  
 Statistical processing – Diana I. Valeeva, Anton V. Tyurin  
 Editing – Rita I. Khusainova, Leonora N. Khusainova, Anton V. Tyurin  
 Approval of the final version of the article – Rita I. Khusainova, Anton V. Tyurin

#### **Информация об авторах:**

**Валеева Диана Ильдаровна**, ассистент кафедры внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; diana2537@yandex.ru

**Хусаинова Рита Игоревна**, д.б.н., профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ritakh@mail.ru

**Хусаинова Леонора Нурфаизовна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; leonora73@yandex.ru

**Тюрин Антон Викторович**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; anton.bgmu@gmail.com

#### **Information about the authors:**

**Diana I. Valeeva**, Assistant at the Department of Internal Medicine and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; diana2537@yandex.ru

**Rita I. Khusainova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Chief Researcher of the Research Institute of Personalized Medicine, National Medical Research Centre for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia; ritakh@mail.ru

**Leonora N. Khusainova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; leonora73@yandex.ru

**Anton V. Tyurin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; anton.bgmu@gmail.com