

Клинические маски мраморной болезни

Радайкина О.Г., Усанова А.А., Фазлова И.Х., Гуранова Н.Н., Радайкина Е.В.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

им. Н.П. Огарёва», Саранск

Россия, 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68

Мраморная болезнь, или остеопетроз (ОПТ), редко встречается в практике ревматолога, терапевта или педиатра. В основе этой группы наследственных заболеваний лежит дефект образования, развития и функционирования остеокластов (ОКЛ), ведущий к нарушению процессов резорбции и ремоделирования костной ткани. Нарушение резорбции приводит к повышенной плотности и изменению качества костей, в результате чего они становятся более хрупкими. Как правило, заболевание манифестирует патологическими переломами. В последние десятилетия у 70% пациентов с ОПТ по крайней мере в 10 генах выявлены мутации, приводящие к нарушению функционирования ОКЛ. В зависимости от варианта наследования выделяют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и промежуточный типы ОПТ. Аутосомно-доминантный ОПТ имеет доброкачественное течение, которое может быть как бессимптомным, так и характеризоваться множественными переломами костей и другими аномалиями позвоночника. Заболевание, как правило, манифестирует во взрослом или подростковом возрасте. Продолжительность жизни у больных этой группы не отличается от таковой в общей популяции. Злокачественный, или инфантильный, ОПТ связан с аутосомно-рецессивным вариантом наследования. Его клинические проявления наблюдаются с момента рождения, без лечения пациенты погибают в течение первого десятилетия жизни. У таких больных, кроме патологии скелета, отмечаются поражение кроветворной системы, сдавление черепно-мозговых нервов и нарушение их функции.

Представлено клиническое наблюдение аутосомно-доминантного ОПТ, диагностированного во взрослом возрасте (38 лет), когда больной впервые обратился к врачу. Проведена дифференциальная диагностика с анкилозирующим спондилитом и паранеопластическим спондилоартритом.

Ключевые слова: остеопетроз; остеокласты; аутосомно-доминантный остеопетроз; аутосомно-рецессивный остеопетроз; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контакты: Ольга Георгиевна Радайкина; mrsolga5@yandex.ru

Для ссылки: Радайкина ОГ, Усанова АА, Фазлова ИХ, Гуранова НН, Радайкина ЕВ. Клинические маски мраморной болезни. Современная ревматология. 2023;17(3):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-60-65

Clinical masks of marble disease

Radaikina O.G., Usanova A.A., Fazlova I.Kh., Guranova N.N., Radaikina E.V.

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk

68, Bolshevistskaya Street, Saransk 430005, Russia

Marble disease, or osteopetrosis (OPT), is rare in the practice of a rheumatologist, internist or pediatrician. This group of hereditary diseases is based on a defect in the formation, development and functioning of osteoclasts (OCL), which leads to disruption of the processes of resorption and remodeling of bone tissue. Disturbance of resorption leads to increased density and changes in the quality of the bones, as a result of which they become more fragile. As a rule, the disease manifests with pathological fractures. In recent decades, 70% of patients with OPT have been found to have mutations in at least 10 genes that lead to impaired functioning of the OCL. Depending on the variant of inheritance, autosomal dominant, autosomal recessive and intermediate types of OPT are distinguished. Autosomal dominant OPT has a benign course that can be asymptomatic or characterized by multiple bone fractures and other spinal anomalies. The disease usually manifests in adulthood or adolescence. Life expectancy in patients of this group does not differ from that in the general population. Malignant, or infantile, OPT is associated with an autosomal recessive inheritance pattern. Its clinical manifestations are observed from the moment of birth, without treatment, patients die within the first decade of life. In such patients, in addition to the skeletal pathology, there is involvement of the hematopoietic system, compression of the cranial nerves and their function disturbance.

The article presents a clinical case of autosomal dominant OPT diagnosed in adulthood (at the age of 38), when the patient referred to the doctor for the first time. Differential diagnosis with ankylosing spondylitis and paraneoplastic spondyloarthritis was performed.

Keywords: osteopetrosis; osteoclasts; autosomal dominant osteopetrosis; autosomal recessive osteopetrosis; transplantation of hematopoietic stem cells.

Contacts: Olga Georgievna Radaikina; mrsolga5@yandex.ru

For reference: Radaikina OG, Usanova AA, Fazlova IKh, Guranova NN, Radaikina EV. Clinical masks of marble disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-60-65

Мраморная болезнь, или остеопетроз (ОПТ), редко встречается в практике терапевтов и ревматологов, что создает трудности при ее дифференциальной диагностике с болезнями опорно-двигательного аппарата. Распространенность ОПТ в мире колеблется от 1 на 100 тыс. до 1 на 500 тыс. [1]. Эндемические очаги ОПТ обнаружены в Коста-Рике, где ОПТ диагностируется у 3–4 новорожденных на 100 тыс. [2, 3]. Заболеваемость ОПТ в России соответствует общемировой, но в Чувашии выявлен эндемический очаг. В этом регионе распространенность ОПТ составляет 1 на 3879 человек, что почти в 100 раз больше, чем в среднем по стране. Заболевание наследуется детьми чувашской национальности по аутосомно-рецессивному типу [4, 5].

Роль остеокластов в развитии ОПТ

ОПТ (болезнь Альберс–Шенберга, болезнь мраморных костей) — группа необычных наследственных заболеваний, которые возникают вследствие образования дефектных остеокластов (ОКЛ). В результате кости становятся склерозированными, толстыми, но из-за неправильной архитектуры они очень ломкие. Как правило, заболевание манифестирует переломами, часто поперечными, с несколькими участками формирования костной мозоли и нормальным заживлением [6–8].

ОКЛ — многоядерные гигантские клетки, которые резорбируют кость, обеспечивая развитие и постоянное remodelирование скелета, и являются гематопоэтической нишей костного мозга. Дефектная активность ОКЛ приводит к ОПТ и недостаточности костного мозга, тогда как избыточная активность — к потере костной массы и остеопорозу. У некоторых пациентов с ОПТ положительный эффект может оказать трансплантация костного мозга, что согласуется с гемопоэтическим происхождением ОКЛ. Они развиваются путем слияния моноцитарных предшественников, полученных из гемопоэтических стволовых клеток в присутствии CSF1 и RANK-лигандов. Однако происхождение и продолжительность жизни ОКЛ, а также механизмы, обеспечивающие поддержание их функции на протяжении всей жизни, остаются в значительной степени нераскрытыми. ОКЛ, которые колонизируют центры окостенения плода, происходят от эмбриональных эритромиелоидных предшественников. Эти ОКЛ необходимы для нормального развития костей и зубов. В эксперименте показано, что для восстановления развития костей при раннем аутосомно-рецессивном ОПТ достаточно своевременного переливания новорожденным мышам моноцитарных клеток, полученных из гемопоэтических стволовых клеток [7–9]. Также в эксперименте установлено, что постнатальное формирование ОКЛ и костной массы возможно при слиянии моноцитарных клеток циркулирующей крови с долгоживущими синцитиями ОКЛ. При этом переливание моноцитарных клеток приводит к долгосрочному переносу генов в ОКЛ в отсутствие химеризма гемопоэтических стволовых клеток, что может спасти взрослых пациентов с фенотипом ОПТ, обусловленным дефицитом катепсина К. Таким образом, были исследованы происхождение ОКЛ и механизм их сохранения в костях после рождения [7, 9–11]. Эти данные позволяют разрабатывать стратегию восстановления дефицита ОКЛ при ОПТ и регуляции активности ОКЛ *in vivo*.

Типы ОПТ

В большинстве работ выделяют детский аутосомно-рецессивный и доброкачественный аутосомно-доминантный ОПТ у взрослых. Эти типы заболевания различаются в зависимости от механизма наследования [1, 6, 8, 12], что было подтверждено на молекулярно-генетическом уровне. Для аутосомно-рецессивного ОПТ характерна мутация LRP5. Различные типы ОПТ также можно различить по тяжести их проявлений.

Аутосомно-доминантный ОПТ — самый легкий тип заболевания [13, 14]. Он возникает во взрослом возрасте и в основном считается доброкачественным, при этом ожидаемая продолжительность жизни больных остается нормальной [1, 15]. У некоторых пациентов симптомы отсутствуют. В таких случаях необычно плотные кости могут быть случайной находкой при рентгенологическом исследовании. У пациентов с клиническими проявлениями основными признаками заболевания являются множественные переломы костей, сколиоз или другие аномалии позвоночника. Эти изменения обычно появляются в позднем детстве или подростковом возрасте. Наиболее часто поражается бедренная кость, но могут возникать переломы любой длинной кости и дуг позвонков. В зрелом возрасте могут развиваться остеоартрит тазобедренного сустава и поясничный сколиоз. У таких пациентов наблюдается генерализованный склероз, преимущественно в замыкательных пластинах позвонков, крыльях подвздошной кости и основании черепа. В длинных костях определяется пятнистый склероз [16].

Аутосомно-рецессивный ОПТ (инфантильный, или злокачественный, ОПТ) проявляется с момента рождения и, если его не лечить, может привести к смерти уже в первом десятилетии жизни [8, 12]. У больных могут наблюдаться макроцефалия, гидроцефалия, характеризующаяся подавлением нормального тока спинномозговой жидкости и аномальным расширением мозговых желудочков с накоплением спинномозговой жидкости и повышением внутричерепного давления [17]. Выявляются также экзофтальм, косоглазие, нистагм, гипертелоризм, атрофия сетчатки вплоть до развития слепоты.

Другие симптомы включают потерю слуха, аномально маленькую челюсть (микрोगнатия), хроническое воспаление слизистых оболочек носа (ринит), трудности с приемом пищи и/или задержку роста. У некоторых больных отмечается задержка психомоторного развития. Также может наблюдаться задержка развития зубов или тяжелый кариес. Кроме того, встречаются аномальное увеличение печени и селезенки (гепатоспленомегалия), аномальное затвердевание некоторых костей (остеосклероз), переломы, как правило, ребер и длинных костей, воспаление поясничных позвонков (остеомиелит), повышение плотности костей черепа (гиперостоз черепа), приводящее к сдавлению нервов и повышению внутричерепного давления. У пациентов могут возникать судороги из-за низкого уровня кальция в крови. При редких вариантах злокачественного детского ОПТ могут появляться симптомы тяжелой нейродегенерации [5, 6, 18, 19].

У части больных также выявляются последствия сокращения пространства костного мозга: выраженный дефицит всех типов клеток крови (панцитопения), образование и развитие клеток крови вне костного мозга, например в селезенке и печени (экстрамедуллярный гемопоэз), и появление миелоидной ткани в экстрамедуллярных участках

(миелоидная метаплазия). Это способно привести к частым инфекциям (пневмония и инфекции мочевыводящих путей). У больных также может отмечаться анемия из-за уменьшения пространства костного мозга и повышенного разрушения эритроцитов, связанного с увеличением селезенки. Гематологические проявления обычно предшествуют неврологическим [20].

Промежуточный аутосомный ОПТ имеет либо аутосомно-доминантный, либо аутосомно-рецессивный механизм наследования. Его признаки становятся заметными в детстве и включают повышенный риск переломов костей и анемии. При этой форме болезни, как правило, нет опасных для жизни аномалий костного мозга. Однако у некоторых больных наблюдаются отложения кальция (кальцификации) в головном мозге, умственная отсталость и почечный канальцевый ацидоз.

Х-сцепленный ОПТ встречается редко. Помимо аномально плотных костей, он характеризуется отеком, вызванным скоплением жидкости (лимфедема), и ангидротической эктодермальной дисплазией, которая поражает кожу, волосы, зубы и потовые железы. У пациентов также развивается иммунодефицит, что приводит к возникновению тяжелых рецидивирующих инфекций. Для обозначения этого состояния часто используют аббревиатуру OL-EDA-ID (osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency) [21–23].

Лечение ОПТ

В настоящее время основным методом лечения аутосомно-рецессивного злокачественного детского ОПТ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [21, 24]. Она позволяет восстановить резорбцию костной ткани ОКЛ донорского происхождения. Для определения целесообразности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток необходимы генетические исследования, поскольку при наличии определенных специфических мутаций, особенно в гене *RANKL*, трансплантация не принесет пользы. Кроме того, у всех пациентов с мутациями в гене *OSTM1* и у некоторых больных с двумя мутациями в гене *CLCN7* развивается прогрессирующая нейродегенерация, при которой трансплантация гемопоэтических стволовых клеток неэффективна [21, 25, 26]. При легких формах ОПТ важно взвесить риск и преимущества такого лечения, поскольку трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может привести к отторжению, тяжелым инфекциям и очень высокому уровню кальция в крови, что сопряжено со значительной смертностью в первый год. Для пациентов, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, можно рассмотреть вопрос о назначении глюкокортикоидов, но доказательства их эффективности недостаточны.

Продолжается изучение использования при ОПТ генно-инженерных биологических препаратов, особенно у пациентов, у которых невозможно трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или нет подходящего донора, но пока это экспериментальные работы [27–30]. Проводятся также эксперименты по использованию для лечения неинфекционного ОПТ интерферона γ -1b. Судя по результатам этих работ, интерферон γ -1b улучшает иммунную функцию и увеличивает резорбцию костей [31, 32].

Приводим клиническое наблюдение аутосомно-доминантного ОПТ, диагностированного во взрослом возрасте.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 38 лет, обратился к ревматологу в городскую поликлинику Саранска 20.10.2020 с жалобами на боль в кистях, коленных суставах и позвоночнике (преимущественно в грудном отделе), скованность в суставах и позвоночнике в первой половине дня.

Из анамнеза: считает себя больным с 2014 г., когда впервые появились указанные жалобы. Никто из близких родственников похожим заболеванием не страдает. Общее состояние удовлетворительное. Перкуторно — ясный легочный звук по всем легочным полям. Аускультативно — дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыханий — 17 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, число сердечных сокращений — 74 в минуту. Артериальное давление — 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Периферических отеков нет. Поза «просителя». Напряжение мышц спины. Проба Томайера — 37 см. Проба Фабера положительная. Сгибательные контрактуры локтевых суставов. Боковое сжатие кистей и стоп болезненное. Сила сжатия кистей снижена.

На рентгенограмме таза от 20.10.2020 выявлены остеолитические метастазы в костях таза и бедренных костях (см. рисунок).



*Рентгенограмма таза пациента В. Остеолитические метастазы в костях таза и бедренных костях
X-ray of the pelvis of patient V. Osteolytic metastases in the pelvic bones and femurs*

Установлен предварительный диагноз: паранеопластический спондилоартрит (остеолитические метастазы в костях таза и бедренных костях). Рекомендована консультация онколога; назначены нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (при боли).

После консультации онколога 29.10.2020 были проведены следующие исследования.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки и шеи (внутривенно введен ультравист 370 мг/100,0 мл): грудная клетка правильной формы, симметричная. Прозрачность паренхимы легких не изменена, очаговых и инфильтративных образований не выявлено. Бронхи I–III порядка проходимы, не деформированы. Корни легких не расширены, структурны. Со-

судистый рисунок легких не изменен. Сердечно-сосудистый пучок не расширен. Аорта, венечные сосуды не изменены. Куполы диафрагмы деформированы спайками. Синусы дифференцируются. Клетчатка средостения не изменена. Лимфатические узлы средостения и периферические лимфатические узлы не увеличены. Во всех костных структурах — выраженный диффузный остеосклероз с нарушением дифференцировки губчатого и компактного вещества кистовидными участками, симптом «кость в кости», сужение костномозгового канала правой плечевой кости. Щитовидная железа не увеличена, гомогенной структуры.

Заключение: КТ-признаки ОПТ (мраморная болезнь).

КТ брюшной полости и малого таза (внутривенно введен ультравист 370 мг/100,0 мл): печень обычно расположена, вертикальный размер правой доли — 137,5 мм, левой доли — 77,1 мм, гомогенной плотности (КТ-плотность паренхимы — 52,0–63,0 ед. Н), контуры ровные, четкие, равномерно накапливает контрастный препарат. Сосудистый рисунок не изменен. Внутривенные желчные протоки не расширены. Сосуды ворот печени отчетливо дифференцируются. Паренхима печени без дополнительных образований. Желчный пузырь — 49,5×21,9 мм, стенка уплотнена, не утолщена. Содержимое однородное. Общий желчный проток не расширен, 6,5 мм. Положение, форма и размеры селезенки не изменены, ее структура гомогенная (КТ-плотность паренхимы — 45,0–55,0 ед. Н). Типично накапливает контрастное вещество. Поджелудочная железа не увеличена, с гомогенными четкими контурами, дольчатость строения выражена, парапанкреатическая клетчатка без инфилтративных изменений. Вирсунгов проток не расширен. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Надпочечники обычно расположены, правильной формы, с ровными четкими контурами, структура однородная. Почки обычно расположены, правая почка — 38,9×34,7×36,9 мм, левая — 44,3×46,1×66,5 мм, контуры волнистые. Синусные кисты обеих почек: справа — до 7,6×6,8 мм, слева — 9,6×6,5 мм. Паранефральная клетчатка не изменена. Мочеточники расширены на всем протяжении: правый — до 27,7×16,7 мм (в нижней трети), левый — до 45,9×20,8 мм. Аорта и нижняя полая вена не расширены. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Предстательная железа — 40,2×34,3×43,0 мм, структура гомогенная. Мочевой пузырь туго наполнен, стенка не утолщена, содержимое гомогенное.

Во всех костных структурах — выраженный диффузный остеосклероз с нарушением дифференцировки губчатого и компактного вещества с кистовидными участками. Симптом «кость в кости», сужение костномозгового канала бедренных костей.

Заключение: КТ-признаки ОПТ (мраморная болезнь), гипоплазии обеих почек, мегауретер с обеих сторон, синусные кисты обеих почек.

КТ головного мозга (внутривенно введен ультравист 370 мг/100,0 мл): на серии томограмм получены изображения суб- и супратенториальных структур. Срединные структуры не смещены. Субарахноидальное пространство не расширено. III желудочек расположен срединно, его ширина — 7,5 мм. Боковые желудочки обычной формы, симметричные (S=D), размеры их на уровне тел — 9,2 мм. IV желудочек, базальные цистерны без особенностей. Дифференцировка серого и белого вещества отчетливая. Участков патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. На постконтрастных сериях участков патологического накопления контрастного

препарата не обнаружено. Отмечается обызвествление сосудистых сплетений задних рогов боковых желудочков, шишковидного тела, серпа. Кортикальные борозды визуализируются отчетливо, расширены, углублены. Миндалины мозжечка находятся на уровне большого затылочного отверстия. Околоносовые пазухи и ячейки сосцевидного отростка развиты нормально, с четкими контурами, пневматизация не изменена. Содержимое глазниц без особенностей. Подчелюстные, шейные лимфатические узлы не увеличены. Костно-деструктивных изменений нет. Определяется выраженный диффузный остеосклероз всех костных структур.

Заключение: данных, указывающих на объемное образование головного мозга, не получено. КТ-признаки ОПТ (мраморная болезнь).

Консультация онколога от 29.10.2020 г.: онкологической патологии не выявлено.

Повторная консультация ревматолога от 7.12.2020: сохраняются прежние жалобы.

Из амбулаторной карты. Общий анализ крови от 08.09.2008: Hb — 131 г/л, эр. — $4,5 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $290 \cdot 10^9/л$, л. — $4,1 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 9 мм/ч. Общий анализ крови от 24.05.2015: Hb — 121 г/л, эр. — $4,4 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $295 \cdot 10^9/л$, л. — $4,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 8 мм/ч. Объективно: Поза «просителя». Напряжение мышц спины. Проба Томайера — 37 см. Проба Фабера положительная. Сгибательные контрактуры локтевых суставов. Боковое сжатие кистей и стоп болезненное. Сила сжатия кистей снижена.

Общий анализ крови от 03.12.2020: Hb — 123 г/л, эр. — $4,3 \cdot 10^{12}/л$, тр. — $280 \cdot 10^9/л$, л. — $4,6 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 12 мм/ч. Общий анализ мочи от 03.12.2020: удельный вес — 1017, рН — 8,3, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроцитов, белка нет. Биохимический анализ крови от 03.12.2020: билирубин общий — 18,3 мкмоль/л, мочевины — 5,2 ммоль/л, сахар крови — 4,1 ммоль/л, общий белок — 68 г/л, аспаратаминотрансфераза — 22 ЕД, аланинаминотрансфераза — 19 ЕД, щелочная фосфатаза — 131 ЕД/л, кислая фосфатаза — 11,8 МЕ/л, фибриноген — 289 ммоль/л, фосфор — 0,59 ммоль/л, K^+ — 1,6 ммоль/л, Na^+ — 134 ммоль/л, Ca^{++} — 1,22 ммоль/л, Cl^- — 117 ммоль/л, креатинфосфокиназа в пределах нормы, тропониновый тест отрицательный, паратгормон — 43,6 ммоль/л.

Клинический диагноз: ОПТ (мраморная болезнь), доброкачественное течение (аутосомно-доминантный тип).

Рекомендовано лечение: при болях — НПВП; нольпаза 20 мг утром; Кальций-Дз Никомед 1 таблетка 2 раза в день. Показано диспансерное наблюдение у ревматолога и гематолога.

Обсуждение. Клинические симптомы заболевания у нашего пациента появились в возрасте 32 лет в виде болевого синдрома в суставах и позвоночнике, их скованности в первой половине дня. Объективно выявлено только поражение опорно-двигательного аппарата с формированием «позы просителя» и сгибательных контрактур локтевых суставов, болезненностью при сжатии кистей и стоп, напряжением мышц спины и нарушением функции позвоночника. Переломов не было. Проводилась дифференциальная диагностика с анкилозирующим спондилитом и паранеопластическим спондилоартритом. В лабораторных анализах воспалительных изменений не отмечено. Обращало на себя внимание только незначительное снижение уровня гемоглобина. При сравнении общих анализов крови, выполненных в предыдущие годы и при настоящем обращении, отрицательной динамики не прослеживалось. Изменение

плотности костей определялось при рентгенологических исследованиях, которые проводились в связи с подозрением на другое заболевание. Учитывая все проявления заболевания, описанный случай был расценен как аутосомно-доминантный вариант ОПТ.

Заключение. Принимая во внимание редкость ОПТ, в клинической практике необходимо проводить дифферен-

циальную диагностику с широким кругом ревматических заболеваний, включая анкилозирующий спондилит и ревматоидный артрит, а также с онкологической патологией. При этом стандартная рентгенография не всегда позволяет установить диагноз, в таких случаях могут быть использованы методы лучевой диагностики с высокой разрешающей способностью.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Bollerslev J, Andersen PE Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone*. 1988;9(1):7-13. doi: 10.1016/8756-3282(88)90021-x.
- Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordeiro-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr*. 1977 Jul;91(1):43-7. doi: 10.1016/s0022-3476(77)80441-1.
- Старк З, Саварирайан Р. Остеопетроз. *Нефрология*. 2010;14(2):20-34. [Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Nefrologiya*. 2010;14(2):20-34. (In Russ.)].
- Кириллов АГ. Аутосомно-рецессивный ОПТ Чувашии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2005. [Kirillov AG. Autosomal recessive OPT of Chuvashia. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2005.]
- Кириллов АГ. Аутосомно-рецессивный ОПТ: ранняя диагностика. Российский педиатрический журнал. 2006;(4):47-51. [Kirillov AG. Autosomal recessive OPT: early diagnosis. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2006;(4):47-51. (In Russ.)].
- Калягин АН, Белозерцева ЛВ, Щаднева СИ и др. Остеопетроз («мраморная» болезнь). *Современная ревматология*. 2014;8(1):23-6. [Kalyagin AN, Belozertseva LV, Shhadneva SI, et al. Osteopetrosis (marble bone disease). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):23-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-23-26
- Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Feb 20;4:5. doi: 10.1186/1750-1172-4-5.
- Penna S, Villa A, Capo V. Autosomal recessive osteopetrosis: mechanisms and treatments. *Dis Model Mech*. 2021 May 1;14(5):dmm048940. doi: 10.1242/dmm.048940. Epub 2021 May 10.
- Penna S, Capo V, Palagano E, et al. One disease, many genes: implications for the treatment of osteopetroses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 19;10:85. doi: 10.3389/fendo.2019.00085. eCollection 2019.
- Jacome-Galarza CE, Percin GI, Muller JT, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature*. 2019 Apr;568(7753):541-5. doi: 10.1038/s41586-019-1105-7. Epub 2019 Apr 10.
- Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Sep;9(9):522-36. doi: 10.1038/nrendo.2013.137. Epub 2013 Jul 23.
- Palagano E, Menale C, Sobacchi C, et al. Genetics of osteopetrosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Feb;16(1):13-25. doi: 10.1007/s11914-018-0415-2.
- Howaldt A, Nampoothiri S, Quell LM, et al. Sclerosing bone dysplasias with hallmarks of dysosteosclerosis in four patients carrying mutations in SLC29A3 and TCIRG1. *Bone*. 2019 Mar;120:495-503. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.002. Epub 2018 Dec 8.
- Howaldt A, Hennig AF, Rolvien T, et al. Adult osteosclerotic metaphyseal dysplasia with progressive osteonecrosis of the jaws and abnormal bone resorption pattern due to a LRRK1 splice site mutation. *J Bone Miner Res*. 2020 Jul;35(7):1322-32. doi: 10.1002/jbmr.3995. Epub 2020 Mar 19.
- Kelly A, Younus A, Legkwar P. Neurosurgical considerations in osteopetrosis. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020;20. doi: 10.1016/j.inat.2020.100679.
- Arruda M, Coelho MCA, Moraes AB, et al. Bone mineral density and microarchitecture in patients with autosomal dominant osteopetrosis: A report of two cases. *J Bone Miner Res*. 2016 Mar;31(3):657-62. doi: 10.1002/jbmr.2715. Epub 2015 Oct 20.
- Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3111-23. doi: 10.1210/je.2017-01127.
- Di Zanni E, Palagano E, Lagostena E, et al. Pathobiologic mechanisms of neurodegeneration in osteopetrosis derived from structural and functional analysis of 14 CIC-7 mutants. *J Bone Miner Res*. 2021 Mar;36(3):531-45. doi: 10.1002/jbmr.4200. Epub 2020 Nov 29.
- Loke JY, Haslina MA, Kamalden TA. Osteopetrosis cranioopathy: a rare cause of bilateral compressive optic neuropathy and facial nerve palsy. *Postgrad Med J*. 2019 Sep;95(1127):513. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136527. Epub 2019 Jul 10.
- Capo V, Penna S, Merelli I, et al. Expanded circulating hematopoietic stem/progenitor cells as novel cell source for the treatment of TCIRG1 osteopetrosis. *Haematologica*. 2021 Jan 1;106(1):74-86. doi: 10.3324/haematol.2019.238261.
- Schulz AS, Moshous D, Steward CG, et al. Osteopetrosis. Consensus Guidelines for Diagnosis, Therapy and Follow-Up. 2015. <https://Esid.Org/>.2015.654.
- Coudert AE, De Vernejoul MC, Muraca M, et al. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:372156. doi: 10.1155/2015/372156. Epub 2015 Mar 19.
- Devi R, Siddaiahgari S, Lingappa L, et al. Case Report – Autosomal Recessive Infantile Malignant Osteopetrosis in India with novel mutation in TCIRG1 gene. *European journal of human genetics*. 2010;18:92.
- Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher JL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood*. 2015 Jul 9;126(2):270-6. doi: 10.1182/blood-2015-01-625541. Epub 2015 May 26.
- Ferrari G, Thrasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Rev Genet*. 2021 Apr;22(4):216-34. doi: 10.1038/s41576-020-00298-5. Epub 2020 Dec 10.
- Zhilyaev VM, Arapova SD, Mamedova EO, et al. Osteopetrosis: the follow-up of the disease in a patient who underwent hematopoietic stem cell transplantation at the age of 27 years. *Osteoporosis and bone diseases*. 2020;23(1):14-9. doi: 10.14341/osteo12434
- Thrasher AJ, Williams DA. Evolving gene therapy in primary immunodeficiency. *Mol Ther*. 2017 May 3;25(5):1132-41. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.018. Epub 2017 Mar 31.
- Löfvall H, Rothe M, Schambach A, et al. Hematopoietic stem cell-targeted neonatal gene therapy with a clinically applicable lentiviral vector corrects osteopetrosis in oc/oc mice. *Hum Gene Ther*. 2019 Nov;30(11):1395-404. doi: 10.1089/hum.2019.047. Epub 2019 Jul 3.
- Even-Or E, Stepensky P. How we approach malignant infantile osteopetrosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Mar;68(3):e28841. doi: 10.1002/pbc.28841. Epub 2020 Dec 12.
- Stepensky P, Grisariu S, Avni B, et al. Stem cell transplantation for osteopetrosis in patients beyond the age of 5 years. *Blood Adv*. 2019 Mar 26;3(6):862-8. doi: 10.1182/

bloodadvances.2018025890.

31. Key LL Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med.* 1995 Jun 15;332(24):1594-9.

ssdoi: 10.1056/NEJM199506153322402.

32. Николаев НС, Борисова ЛВ, Дидиченко СН и др. ОПТ и эндопротезирование – клиническое наблюдение. Наука и инновации в медицине. 2017;2(4):65-72.

[Nikolaev NS, Borisova LV, Didichenko SN, et al. OPT and endoprosthesis – clinical observation. *Nauka i innovatsii v meditsine.* 2017;2(4):65-72. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.12.2022/08.03.2023/11.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Радайкина О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3074-6156>
Усанова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-2948-4865>
Фазлова И.Х. <https://orcid.org/0000-0001-7082-6818>
Гуранова Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9418-4538>
Радайкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9645-8870>